

PHAN THANH SƠN NAM

HÓA HỌC XANH

TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 1

XÚC TÁC XANH VÀ DUNG MÔI XANH



NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP. HỒ CHÍ MINH

**ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP HỒ CHÍ MINH
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA**

Phan Thanh Sơn Nam

HÓA HỌC XANH

TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 1

XÚC TÁC XANH VÀ DUNG MÔI XANH

(Tái bản lần thứ nhất có sửa chữa)

**NHÀ XUẤT BẢN ĐẠI HỌC QUỐC GIA
TP HỒ CHÍ MINH - 2012**

MỤC LỤC

LỜI NÓI ĐẦU	5
Chương mở đầu GIỚI THIỆU CHUNG VỀ HÓA HỌC XANH VÀ KỸ THUẬT XANH	9
I. Lịch sử của hóa học xanh	9
II. Các nguyên tắc của hóa học xanh	12
III. Các nguyên tắc của kỹ thuật xanh	18
IV. Thúc đẩy kỹ thuật xanh thông qua hóa học xanh	27
V. Các vấn đề cần quan tâm	37
VI. Tài liệu tham khảo	39
Chương 1 XÚC TÁC CÓ KHẢ NĂNG THU HỒI VÀ TÁI SỬ DỤNG	42
1.1 Cái nhìn chung dưới góc độ hóa học xanh	42
1.2 Xúc tác phức trên chất mang polymer rắn	44
1.3 Xúc tác phức trên chất mang polymer hòa tan	82
1.4 Xúc tác phức trên các chất mang silica	95
1.5 Kết luận	137
1.6 Tài liệu tham khảo	139
Chương 2 TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ CHẤT LỎNG ION	148
2.1 Cái nhìn chung dưới góc độ hóa học xanh	148
2.2 Tổng hợp các chất lỏng ion thường gặp	150
2.3 Các thông số hóa lý cơ bản của chất lỏng ion	181
2.4 Sử dụng chất lỏng ion làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ	196
2.5 Chất lỏng ion đóng vai trò xúc tác	247
2.6 Kết luận	259
2.7 Tài liệu tham khảo	261

Chương 3 TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ MÔI TRƯỜNG CHỨA NƯỚC	271
3.1 Cái nhìn chung dưới góc độ hóa học xanh	271
3.2 Các phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp	275
3.3 Các phản ứng sử dụng xúc tác khác hoặc không sử dụng xúc tác	323
3.4 Các phản ứng polymer hóa trong môi trường chứa nước	348
3.5 Kết luận	371
3.6 Tài liệu tham khảo	372
Chương 4 TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ CO₂ SIÊU TỐI HẠN	382
4.1 Cái nhìn chung dưới góc độ hóa học xanh	382
4.2 Các tính chất hóa lý cơ bản của CO ₂ siêu tới hạn	385
4.3 Tổng hợp hữu cơ trong CO ₂ siêu tới hạn	402
4.4 CO ₂ vừa đóng vai trò dung môi vừa đóng vai trò tác chất	446
4.5 Các phản ứng polymer hóa trong CO ₂ siêu tới hạn	461
4.6 Kết luận	475
4.7 Tài liệu tham khảo	478

LỜI NÓI ĐẦU

Hóa học xanh (Green chemistry) ngày nay được thừa nhận là xu thế tất yếu của ngành tổng hợp hữu cơ nói riêng cũng như ngành hóa học và kỹ thuật hóa học nói chung. Hàng năm, có hàng ngàn công trình khoa học về nhiều hướng nghiên cứu khác nhau của lĩnh vực hóa học xanh được công bố trên các tạp chí hóa học quốc tế chuyên ngành có uy tín. Đặc biệt, giải Nobel Hóa học năm 2005 trao tặng cho ba nhà hóa học Yves Chauvin (Institut Français du Pétrole, Rueil-Malmaison, France), Robert H. Grubbs (California Institute of Technology (Caltech), Pasadena, CA, USA) và Richard R. Schrock (Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, MA, USA) cũng về những đóng góp quan trọng của họ cho lĩnh vực Hóa học xanh. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về hóa học xanh chưa được quan tâm đúng mức và mới ở giai đoạn bắt đầu.

Nhóm nghiên cứu của GS. TS. Lê Ngọc Thạch ở Trường Đại học Khoa học Tự nhiên, ĐHQG-HCM đã tiến hành một số hướng nghiên cứu mở đầu cho lĩnh vực Hóa học xanh ở Việt Nam như phản ứng không dung môi, phản ứng có sự hỗ trợ của vi sóng hoặc siêu âm, và bước đầu đã có một số thành công. Tuy nhiên, để theo kịp tình hình nghiên cứu của cộng đồng hóa học trên thế giới, lĩnh vực Hóa học xanh ở Việt Nam cần phải được đầu tư nhiều hơn nữa cũng như cần thêm rất nhiều nhà khoa học trong nước quan tâm nghiên cứu nhiều hướng khác nhau rất đa dạng của Hóa học xanh. Các nhóm nghiên cứu ở Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa, ĐHQG-HCM trong thời gian gần đây cũng đã bắt tay vào việc ứng dụng các nguyên tắc của Hóa học xanh vào những hướng nghiên cứu về hóa học và kỹ thuật hóa học, và bước đầu cũng đã có những thành công nhất định.

Chính vì các nghiên cứu về Hóa học xanh ở Việt Nam cho đến nay vẫn chưa được quan tâm đúng mức và mới ở giai đoạn bắt đầu, theo hiểu biết của tác giả, các giáo trình và sách tham khảo bằng tiếng Việt về Hóa học xanh vẫn chưa thấy xuất hiện nhiều ở Việt Nam. Trong khi đó, nhu cầu về tài liệu tham khảo bằng tiếng Việt cho lĩnh vực Hóa học xanh ngày càng cao, theo đúng xu thế của thế giới. Đối với các tài liệu tham khảo bằng tiếng Anh về Hóa học xanh đăng trên các trang web của các tập đoàn nổi tiếng thế giới như American Chemical Society, Royal Society of Chemistry, ScienceDirect, Wiley InterScience... cũng đã được giới thiệu dưới dạng một lượng thông tin không lồ về tất cả các hướng đã và đang được quan tâm nghiên cứu. Sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh sẽ mất nhiều thời gian để hệ thống lại thông tin có ích cho mình từ một lượng tài liệu tham khảo lớn như vậy.

Chính vì vậy, cuốn sách **HÓA HỌC XANH TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ** đã được viết ra nhằm mục đích cung cấp nguồn tài liệu tham khảo bằng tiếng Việt về lĩnh vực Hóa học xanh cho các sinh viên, học viên cao học và nghiên cứu sinh đang làm luận văn tốt nghiệp, làm nghiên cứu về lĩnh vực tổng hợp hữu cơ nói riêng và kỹ thuật hóa học nói chung. Các vấn đề về Hóa học xanh sẽ được giới thiệu dưới dạng hệ thống hơn, giúp cho người đọc nắm bắt vấn đề dễ dàng hơn. Cuốn sách là tài liệu tham khảo cho môn học 'Hóa học xanh' được giảng dạy tại Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa, ĐHQG-HCM. Ngoài ra, cuốn sách cũng là tài liệu tham khảo cho các sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh cũng như các cán bộ giảng dạy và cán bộ nghiên cứu ngành hóa học và kỹ thuật hóa học ở các trường đại học và cao đẳng khác.

Cuốn sách được trình bày dưới dạng Reviews, trong đó các công trình nghiên cứu và tài liệu tham khảo được cập nhật đến tháng 4 năm 2008. Các công trình nghiên cứu về lĩnh vực Hóa học xanh trên thế giới được đăng trên các trang web của các tập đoàn nổi tiếng thế giới như American Chemical Society, Royal Society of Chemistry, ScienceDirect, Wiley InterScience... trong khoảng thời gian 10 năm qua sẽ được tóm tắt lại và giới thiệu một cách có hệ thống ở đây. Từ đó, giúp cho các sinh viên, học viên cao học, nghiên cứu sinh, các cán bộ giảng dạy và cán bộ nghiên cứu về lĩnh vực liên quan có thể dễ dàng nắm bắt được những thông tin mới nhất đến năm 2008 về lĩnh vực Hóa học xanh và có thêm thông tin mới nhất về những hướng nghiên cứu đang được quan tâm ở các trường đại học, viện nghiên cứu nổi tiếng trên thế giới.

Cuốn sách này là một phần trong một chuỗi các cuốn sách tham khảo mang tựa đề '**HÓA HỌC XANH TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ**' gồm các tập khác nhau. Tập một sẽ trình bày các vấn đề liên quan đến lĩnh vực xúc tác xanh (green catalyst) hay là xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng được, các vấn đề liên quan đến dung môi xanh (green solvent) hay là dung môi thân thiện với môi trường. Các dung môi xanh gồm có chất lỏng ion (ionic liquid), nước, carbon dioxide siêu tới hạn. Riêng phần dung môi fluorous giàu fluorine mặc dù được một số nhà khoa học xem là dung môi xanh, một số nhà khoa học khác không xem đó là dung môi xanh do những vấn đề liên quan đến fluorine mang lại, nên không được giới thiệu ở đây. Tập hai sẽ trình bày về các vấn đề nghiên cứu của lĩnh vực sử dụng micro reactor hay được xem là thiết bị xanh (green reactor), và các quá trình tổng hợp hữu cơ dưới sự trợ giúp của vi sóng, siêu âm hay còn gọi là kích hoạt xanh (green activation).

Xin chân thành cảm ơn TS Nguyễn Hữu Lương và TS Tống Thanh Danh đã đọc bản thảo và có những góp ý hữu ích cho tác giả. Tác giả cũng xin chân thành cảm ơn GS Peter Styring (Khoa Kỹ thuật Hóa học & Quá trình, Trường Đại học Sheffield, Vương quốc Anh), và GS Christopher Jones (Khoa Kỹ thuật Hóa học & Sinh học Phân tử, Viện Công nghệ Georgia, Hoa Kỳ) đã định hướng cho tác giả về lĩnh vực liên quan đến Hóa học xanh, có những góp ý và khuyến khích tác giả thực hiện các hướng nghiên cứu liên quan đến lĩnh vực Hóa học xanh. Các kiến thức do các GS truyền thụ cho tác giả chính là tiền đề quan trọng cho sự ra đời của cuốn sách này.

*Do lần đầu xuất bản, chắc chắn không tránh được những thiếu sót, đặc biệt là các lỗi về đánh máy và hình vẽ, cách sắp xếp các hình ảnh và bảng biểu. Ngoài ra, có thể có thêm nhiều tài liệu tham khảo có giá trị về lĩnh vực Hóa học xanh mà tác giả chưa cập nhật được nên chưa trình bày trong cuốn sách này. Tác giả rất mong nhận được những góp ý của bạn đọc để lần tái bản tới, cuốn sách được hoàn thiện hơn. Mọi ý kiến đóng góp xin gửi về: **PGS.TS. Phan Thanh Sơn Nam**, Bộ môn Kỹ thuật Hóa Hữu cơ, Khoa Kỹ thuật Hóa học, Trường Đại học Bách khoa - Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, Phòng 211 tòa nhà B2, số 268 đường Lý Thường Kiệt, Quận 10, TP. HCM. Điện thoại: 38647256 (số nội bộ 5681), Số fax: 8637504, Email: ptsnam@hcmut.edu.vn hoặc ptsnam@yahoo.com.*

Xin chân thành cảm ơn.

TP. Hồ Chí Minh, tháng 4 năm 2008

Tác giả

TS Phan Thanh Sơn Nam

Chương mở đầu

GIỚI THIỆU CHUNG VỀ HÓA HỌC XANH VÀ KỸ THUẬT XANH

I. LỊCH SỬ CỦA HÓA HỌC XANH

Theo định nghĩa, ‘hóa học xanh’ (*green chemistry*) liên quan đến việc thiết kế các quá trình và sản phẩm hóa học trong đó việc sử dụng hoặc tạo ra các hóa chất độc hại được loại trừ hoàn toàn hoặc giảm đến mức thấp nhất (1). Ngược dòng thời gian cách đây khoảng hai thập kỷ, các khái niệm như ‘hóa học xanh’ hoặc ‘sự phát triển bền vững’ (*sustainable development*) đã bắt đầu được các nhà khoa học cũng như các nhà quản lý quan tâm đến. Vào năm 1987, một Ủy ban của tổ chức Liên Hiệp Quốc đặc trách về vấn đề môi trường và sự phát triển của thế giới, thường được gọi là Ủy ban Brundtland, đã đưa vấn đề phát triển bền vững ra thảo luận. Các báo cáo của Ủy ban Brundtland đã lưu ý rằng sự phát triển về kinh tế không phải luôn luôn đưa đến sự cải tiến, mà sẽ có khả năng làm giảm chất lượng đời sống của nhân loại. Từ đó, khái niệm ‘sự phát triển bền vững’ đã được định nghĩa là sự phát triển đáp ứng các nhu cầu cần thiết của hiện tại nhưng không được gây ảnh hưởng xấu đến các nhu cầu cần thiết của thế hệ tương lai (2). Định nghĩa này tương đối rộng và liên quan đến tất cả các vấn đề của xã hội.

Khái niệm ‘sự phát triển bền vững’ mặc dù từng gây ra nhiều tranh luận, nhưng thực tế có liên quan trực tiếp đến các ngành công nghiệp hóa chất, bởi vì nó liên quan đến việc loại trừ vấn đề ô nhiễm môi trường cũng như việc sử dụng cạn kiệt nguồn tài nguyên thiên nhiên. Cốt lõi của khái niệm này chính là kim chỉ nam của mục tiêu cũng như các nguyên tắc của hóa học xanh. Vào năm 1991, Văn phòng Độc chất và Chống ô nhiễm (*Office of Pollution Prevention and Toxics*) của Cơ quan Bảo vệ Môi trường Hoa Kỳ (*US Environmental Protection Agency*) đã khởi xướng chương trình hóa học xanh, phát động các nghiên cứu tìm kiếm các biện pháp hay quy trình tổng hợp hữu cơ thay thế cho các quy trình hiện tại. Đến năm 1993, Cơ quan Bảo vệ Môi trường Hoa Kỳ đã chính thức thông qua chương trình mang tên ‘Chương trình Hóa học xanh của Hoa Kỳ’. Đó là cơ sở cho các hoạt động về hóa học xanh ở Hoa Kỳ, ví dụ như các giải thưởng về hóa học xanh hay các hội nghị thường niên về hóa học xanh. Nhiệm vụ chính của chương trình hóa học xanh là xúc tiến các công nghệ hóa học tiên tiến nhằm loại trừ hay hạn chế việc sử dụng hoặc sinh ra các hoá chất độc hại trong thiết kế, sản xuất cũng như trong tiêu thụ sản phẩm hóa chất (3).

Ở châu Âu, các hoạt động về hóa học xanh cũng được khởi xướng từ những năm đầu thập kỷ 90 của thế kỷ 20. Các nghiên cứu về hóa học xanh đặc biệt được các nhà khoa học ở Anh Quốc và Ý hưởng ứng. Rất nhiều nhà nghiên cứu ở Anh Quốc đã đưa ra nhiều chương trình nghiên cứu cũng như chương trình đào tạo về hóa học xanh. Vào những năm cuối cùng của thập kỷ, các nhà khoa học Nhật Bản đã xây dựng một mạng lưới hóa học xanh và hóa học bền vững (*Green and Sustainable Chemistry Network*) nhằm thúc đẩy sự phát triển của các nghiên cứu về hóa học xanh cho một tương lai bền vững hơn (4). Các báo cáo khoa học, tài liệu, tạp chí hay báo cáo hội nghị đầu tiên về hóa học xanh cũng được xuất bản trong khoảng thời gian này. Ấn bản đầu tiên của 'tạp chí Hóa học xanh', xuất bản bởi Hội Hóa học Hoàng gia Anh Quốc (*Royal Society of Chemistry*), được khai trương vào năm 1999 (5). Đây là một trong những diễn đàn nóng bỏng nhất của hóa học xanh, xuất bản những công trình nghiên cứu mới nhất về các kỹ thuật công nghệ bền vững nhằm hạn chế ảnh hưởng của công nghiệp hóa chất lên môi trường. Hiện nay, các trung tâm nghiên cứu và đào tạo về hóa học xanh đã có mặt khắp nơi trên thế giới, từ Hoa Kỳ, châu Âu, châu Á, châu Úc đến cả các trường đại học và viện nghiên cứu ở châu Phi. Đặc biệt, số lượng bài báo chuyên ngành được công bố với từ khóa 'hóa học xanh' đã và đang tăng một cách ngoạn mục trong khoảng năm năm qua (6).

Các nghiên cứu mới nhất của hóa học xanh tập trung giải quyết những vấn đề liên quan đến các rủi ro rõ ràng trước mắt do hóa chất độc hại mang lại, và cả các vấn đề mang tính toàn cầu như sự thay đổi khí hậu trên trái đất, hiện tượng mưa acid, hiện tượng nóng lên của trái đất, vấn đề sản xuất năng lượng, nguồn nước sạch và nguồn thực phẩm cho nhân loại, và sự xuất hiện ngày càng nhiều hóa chất độc hại trong môi trường. Ví dụ, nhờ các hoạt động hóa học xanh, hàng triệu tấn CFCs (*chlorofluorocarbons*) dùng trong nhiều sản phẩm công nghiệp lẫn gia dụng có tác hại đến tầng ozone của trái đất đã và đang được thay thế bằng các hóa chất an toàn hơn. Các nguồn năng lượng có khả năng tái tạo đang dần dần thay thế các nguồn năng lượng dầu mỏ đang có nguy cơ cạn kiệt. Các loại thuốc trừ sâu hay hóa chất nông nghiệp độc hại cho môi trường đang được thay thế bằng những loại hóa chất có tính chọn lọc cao hơn đồng thời dễ bị phân hủy khi được thải ra môi trường (3).

Ngày nay, tất cả các hoạt động của hóa học xanh trong nghiên cứu, trong giáo dục đào tạo cũng như trong sản xuất công nghiệp đều phải dựa trên nền tảng định nghĩa của hóa học xanh nói trên. Trong định nghĩa đó, khái niệm 'thiết kế' là một nhân tố hết sức quan trọng, đòi hỏi chúng ta phải sử dụng thận trọng, cân nhắc một loạt các tiêu chí, nguyên tắc cũng như phương pháp khi thực hành các hoạt động về hóa học xanh. Hoạt động hóa học xanh được thiết kế theo hướng có chủ đích và không thể đạt được các

kết quả mong muốn một cách ngẫu nhiên tình cờ. Cũng trong định nghĩa của hóa học xanh, khái niệm 'sử dụng hoặc tạo ra' bao hàm các vấn đề trong toàn bộ chu trình biến đổi hay còn gọi là 'vòng đời' (*life cycle*) của các hóa chất được sử dụng. Hóa học xanh có thể được áp dụng tại một hay nhiều giai đoạn hoặc trong cả toàn bộ vòng đời, ngay từ các nguyên liệu cơ bản ban đầu cho đến giai đoạn cuối cùng sau khi đã được sử dụng xong. Khái niệm 'độc hại' trong định nghĩa nói trên mang ý nghĩa rất rộng, bao gồm các vấn đề độc hại về mặt vật lý như cháy nổ, độc hại về mặt hóa học và sinh học như khả năng gây ra bệnh tật nguy hiểm cho con người, và cả các vấn đề có tính toàn cầu như việc tầng ozone bị phá hủy hay khí hậu của trái đất có nhiều thay đổi theo chiều hướng xấu đi (3, 7).

Việc thiết kế các quá trình hóa học cũng như các sản phẩm liên quan thân thiện với môi trường ngày nay thường dựa theo mười hai nguyên tắc chung của hóa học xanh, do hai nhà khoa học Hoa Kỳ Paul Anastas và John Warner đề xuất vào năm 1998 (8). Các nguyên tắc này được xem như là kim chỉ nam của các hoạt động nghiên cứu cũng như các hoạt động sản xuất nhằm mục đích đạt được các kết quả mong muốn là xây dựng được quá trình hóa học và tạo ra sản phẩm thật sự bền vững. Trong đó, ý tưởng chủ đạo là 'phòng ngừa thay vì giải quyết hậu quả' (*prevention rather than cure*), hay còn gọi nôm na là 'phòng bệnh hơn chữa bệnh'. Các nguyên tắc của hóa học xanh do Paul Anastas và John Warner đề nghị ngày nay đã được chi tiết hóa cũng như được bổ sung bằng mười hai nguyên tắc mới của hóa học xanh do Neil Winterton đề nghị vào năm 2001 (9), cùng với mười hai nguyên tắc của kỹ thuật xanh (*green engineering*) do Paul Anastas và Julie Zimmermans đề nghị vào năm 2003 (10). Các vấn đề về kỹ thuật xanh sẽ được trình bày ở các phần kế tiếp. Mặc dù được phát biểu dưới dạng này hay dạng khác, nội dung chính yếu của mười hai nguyên tắc của hóa học xanh vẫn là: (i) sử dụng các nguyên liệu có khả năng tái tạo được trong các quá trình hóa học, (ii) thay thế các hóa chất độc hại nguy hiểm bằng các chất thân thiện mới môi trường hơn, (iii) giảm đến mức tối đa mức tiêu thụ năng lượng cũng như mức sử dụng hóa chất.

Hóa học ngày nay không ngừng phát triển về mọi phương diện và bằng cách này hay cách khác được phân chia thành nhiều chuyên ngành nhỏ hơn hay sâu hơn dựa trên nhiều tiêu chí khác nhau. Kể từ khi được khởi xướng vào năm 1991 đến nay, hóa học xanh không ngừng phát triển thành một lĩnh vực trung tâm thu hút sự chú ý mang tính quốc tế của ngành hóa học. Cần lưu ý hóa học xanh không phải đơn giản chỉ là một chuyên ngành nhỏ của ngành hóa học, hiểu theo cách ngành hóa học được phân chia thành các chuyên ngành hóa hữu cơ, chuyên ngành hóa vô cơ, hoặc chuyên ngành các hợp chất cơ kim chẳng hạn. Hóa học xanh có các mục tiêu liên quan đến các vấn đề môi trường, vấn đề công nghệ hay các vấn đề xã hội, và được kết

nổi với xu hướng phát triển bền vững hơn. Do đó khái niệm hóa học xanh cần được hiểu trong một bối cảnh rộng hơn khái niệm một chuyên ngành nhỏ của ngành hóa học, đòi hỏi chúng ta phải có hiểu biết, có cách đặt vấn đề rõ ràng, có suy nghĩ và hành động mang tính thực tế nhằm đến các vấn đề có tính then chốt của ngành hóa học cũng như nhằm đến một cơ sở khoa học đúng đắn và vững vàng để giải quyết các vấn đề này (9).

II. CÁC NGUYÊN TẮC CỦA HÓA HỌC XANH

II.1 Mười hai nguyên tắc do Paul Anastas và John Warner đề nghị (8)

- **Nguyên tắc thứ nhất** - phòng ngừa chất thải (*waste prevention*): tích cực hạn chế tối đa việc hình thành chất thải độc hại trong một quy trình sẽ có hiệu quả đáng kể hơn so với việc nghiên cứu tìm ra các giải pháp để xử lý lượng chất thải đã được sinh ra.

- **Nguyên tắc thứ hai** - tiết kiệm nguyên tử (*atom economy*): các quy trình tổng hợp phải được thiết kế sao cho lượng nguyên liệu sử dụng phải được chuyển hóa đến mức tối đa thành sản phẩm mong muốn.

- **Nguyên tắc thứ ba** - sử dụng quá trình tổng hợp ít độc hại nhất (*less hazardous chemical synthesis*): bất cứ lúc nào có thể, các quá trình tổng hợp phải được thiết kế sao cho các hoá chất hoặc được sử dụng, hoặc được sinh ra trong quá trình đó phải ít hoặc không độc hại cho con người cũng như cho môi trường sống.

- **Nguyên tắc thứ tư** - thiết kế các hóa chất an toàn hơn (*designing safer chemicals*): các sản phẩm hóa chất phải được thiết kế sao cho bảo đảm được các tính năng cần thiết ở mức tốt nhất đồng thời độc tính của chúng phải được hạn chế đến mức thấp nhất có thể được.

- **Nguyên tắc thứ năm** - sử dụng dung môi và chất trợ an toàn hơn (*safer solvents and auxiliaries*): việc sử dụng các chất trợ cho quá trình như dung môi hoặc chất trợ phân riêng ... phải được hạn chế đến mức thấp nhất có thể được. Khi không thật sự cần thiết, không nên sử dụng chất trợ cho quá trình. Trong trường hợp bất khả kháng phải sử dụng chất trợ, chúng phải là những chất không độc hại.

- **Nguyên tắc thứ sáu** - thiết kế quá trình để đạt hiệu quả năng lượng (*design for energy efficiency*): năng lượng sử dụng cho các quá trình hóa học phải được giảm đến mức thấp nhất có thể được, và khi sử dụng năng lượng cần phải lưu ý tác động của nó đến các vấn đề kinh tế và môi trường. Nếu có thể được, các quá trình hoá học nên được tiến hành ở nhiệt độ thường và áp suất thường để tiết kiệm năng lượng.

- **Nguyên tắc thứ bảy** - sử dụng nguyên liệu có khả năng tái tạo (*use of renewable feedstocks*): khi có thể thực hiện được cả về mặt kỹ thuật lẫn kinh tế, nên sử dụng các nguyên vật liệu có thể tái tạo được thay vì sử dụng các nguyên liệu có nguồn gốc dầu mỏ đang có nguy cơ cạn kiệt dần.

- **Nguyên tắc thứ tám** - hạn chế quá trình tạo dẫn xuất (*reduce derivatives*): các giai đoạn tạo dẫn xuất trong các quá trình tổng hợp như giai đoạn bảo vệ nhóm chức, khóa nhóm chức, biến đổi tạm thời của các quá trình vật lý hay hóa học ... phải được hạn chế sử dụng hoặc tránh sử dụng nếu có thể được. Việc sử dụng các giai đoạn này sẽ tiêu tốn thêm hóa chất, năng lượng, và có khả năng tạo ra nhiều chất thải độc hại.

- **Nguyên tắc thứ chín** - sử dụng xúc tác (*catalysis*): trong các quá trình hoá học, nên sử dụng xúc tác có độ chọn lọc cao nhất có thể được thay vì sử dụng phương pháp hóa chất tỷ lượng. Sự có mặt của xúc tác sẽ giảm lượng hóa chất sử dụng và nâng cao hiệu quả của quá trình một cách đáng kể.

- **Nguyên tắc thứ mười** - thiết kế sản phẩm phân hủy được (*design for degradation*): các sản phẩm hóa học phải được thiết kế sao cho sau khi sử dụng xong và thải ra môi trường, chúng không tồn tại lâu dài trong môi trường mà phải có khả năng tự phân hủy dễ dàng thành những hợp chất không độc hại.

- **Nguyên tắc thứ mười một** - phân tích sản phẩm ngay trong quy trình (*on-line analysis, real-time analysis*): các phương pháp phân tích lấy số liệu từ các quá trình hóa học phải được phát triển và cải tiến để cho phép thực hiện khả năng phân tích on-line, từ đó có thể giám sát và điều khiển quá trình trực tiếp và hiệu quả hơn, hạn chế việc hình thành các hóa chất độc hại trong quá trình phân tích lấy số liệu bằng thực nghiệm.

- **Nguyên tắc thứ mười hai** - hóa học an toàn và phòng ngừa tai nạn (*safer chemistry for accident prevention*): bản chất của hóa chất, và cả trạng thái vật lý của hóa chất được sử dụng trong các quá trình hóa học phải được lựa chọn sao cho khả năng gây ra tai nạn như cháy nổ hay khả năng phóng thích ra môi trường phải được hạn chế đến mức thấp nhất có thể được. Nguyên tắc này được lưu ý đối với các hóa chất có độ hoạt động cũng như có độc tính cao.

II.2 Mười hai nguyên tắc do Neil Winterton đề nghị (9)

Mười hai nguyên tắc của hóa học xanh do Paul Anastas và John Warner đề nghị có ý nghĩa rất lớn trong các hoạt động về hóa học xanh trong công nghiệp cũng như trong hoạt động nghiên cứu ở các trường đại học hay viện nghiên cứu. Tuy nhiên, hầu hết các nhà hóa học, kể cả những người làm việc trong công nghiệp, đều cho rằng để thỏa mãn mười hai

nguyên tắc này chỉ là trường hợp thật lý tưởng; và thực tế hoạt động sản xuất hay hoạt động nghiên cứu từ trước đến nay đều ít nhiều đã dựa theo một số nguyên tắc này rồi. Trong thực tế trên quy mô công nghiệp, các nguyên tắc này không phải luôn luôn được áp dụng một cách trôi chảy và triệt để. Nguyên nhân của điều này không phải do những sai lầm cố hữu hay những sự khác biệt so với các quan điểm về bảo vệ môi trường hay an toàn lao động. Lý do của vấn đề này bắt nguồn từ một số yếu tố về công nghệ, yếu tố kinh tế cũng như một số yếu tố khác mà các nhà hóa học làm việc trong phòng thí nghiệm không phải lúc nào cũng quan tâm đến.

Vào năm 2000, William Glaze, tổng biên tập tạp chí *Environmental Science and Technology* của Hội Hóa học Hoa Kỳ đã đưa ra nhận định rằng việc đánh giá khả năng xanh hóa của một chuyển hóa hóa học hoặc quá trình hóa học chỉ có thể thật sự chính xác và thật sự có ý nghĩa khi được tiến hành ở quy mô công nghiệp và có xét đến khả năng ứng dụng trong thực tế (11). Điều này liên quan đến việc phải cân bằng các yếu tố khác nhau, đôi khi còn là các yếu tố xung đột lẫn nhau, để đạt được một sự kết hợp tốt nhất. Để đạt được một sự thoả thuận như vậy, cần phải có một sự cân nhắc xem xét về mặt kỹ thuật, kinh tế và cả về mặt thương mại. Để bổ sung và mở rộng các nguyên tắc do Paul Anastas và John Warner đề nghị và có xem xét đến nhận định của William Glaze, Neil Winterton đã đề nghị thêm mười hai nguyên tắc khác về hóa học xanh (9). Các nguyên tắc này được đưa ra nhằm giúp đỡ những nhà hóa học đang làm việc trong phòng thí nghiệm, có quan tâm đến và muốn áp dụng hóa học xanh vào việc hoạch định, thiết kế cũng như tiến hành công việc của họ. Để từ đó, các kết quả nghiên cứu trong phòng thí nghiệm thật sự hữu ích cho công việc của các kỹ sư hay chuyên gia về công nghệ trong việc đánh giá cũng như đưa ra các giải pháp nhằm giảm thiểu lượng chất thải độc hại trong thực tế sản xuất.

- **Nguyên tắc thứ nhất** - nhận dạng các sản phẩm phụ và, nếu có thể, hãy định lượng chúng (*identify by-products and, if possible, quantify them*): việc phân riêng hay xử lý các sản phẩm phụ từ một quá trình hóa học đôi khi đòi hỏi chi phí cao cũng như tiêu tốn nhiều vật liệu hay năng lượng. Trong một số trường hợp, việc giải quyết các sản phẩm phụ lại quyết định đến tính kinh tế của một quá trình. Điều này có thể đúng ngay khi lượng sản phẩm phụ sinh ra rất ít. Hiếm khi các quá trình hóa học có thể cung cấp thông tin một cách hoàn hảo về các sản phẩm mong muốn. Do ở quy mô công nghiệp, các sản phẩm phụ có thể được thu hồi, việc nghiên cứu ảnh hưởng của sản phẩm phụ lên hiệu quả của quá trình cũng sẽ mang lại nhiều thông tin cho các kỹ sư hay chuyên gia công nghệ của quá trình.

- **Nguyên tắc thứ hai** - báo cáo cả độ chuyển hóa, độ chọn lọc và hiệu

quả của quá trình (*report conversions, selectivities and productivities*): một phản ứng có độ chuyển hóa cao đôi khi lại không thật sự có hiệu quả và có thể đi kèm với một quy trình tinh chế phức tạp tốn kém một cách không cần thiết. Ví dụ phản ứng có khả năng sinh ra nhiều sản phẩm phụ từ những tác chất ban đầu của phản ứng, đòi hỏi một quy trình tách và tinh chế sản phẩm phức tạp cũng như cần phải có thêm một quy trình xử lý hay thu hồi các sản phẩm phụ. Để giúp đỡ cho việc thiết kế một quá trình, ngoài thông tin về độ chuyển hóa, cần có thêm các thông tin hữu ích khác như độ chọn lọc, hiệu quả, tốc độ của quá trình.

- **Nguyên tắc thứ ba** - thiết lập một cân bằng vật chất hoàn chỉnh cho quá trình (*establish a full mass balance for the process*): tất cả nguyên vật liệu, tác chất sử dụng trong quá trình điều chế ra các sản phẩm mong muốn cần phải được nhận danh, định lượng và tính toán một cách chi tiết và chính xác. Ngoài ra, các vật liệu khác, kể cả dung môi, được sử dụng trong quá trình thu hồi sản phẩm ở dạng tinh khiết cũng phải được định lượng và tính toán chi tiết.

- **Nguyên tắc thứ tư** - định lượng sự mất mát xúc tác và dung môi (*quantify catalyst and solvent losses*): dung môi hay xúc tác thường bị mất đi một phần trong quá trình phản ứng, và do đó ảnh hưởng đến hiệu quả chung của toàn bộ quá trình. Để đánh giá sự tổn thất về xúc tác hay dung môi, nên xác định hàm lượng của chúng có mặt trong dòng chất thải (kể cả chất thải rắn, lỏng và khí), thay vì chỉ xác định khối lượng còn lại của chúng sau quá trình.

- **Nguyên tắc thứ năm** - nghiên cứu các nguyên tắc nhiệt hóa học cơ bản để nhận ra các nguy cơ phát nhiệt nguy hiểm (*investigate basic thermochemistry to identify potentially hazardous exotherms*): Khi thực hiện một phản ứng ở quy mô nhỏ trong phòng thí nghiệm, vấn đề an toàn đôi khi không có ảnh hưởng nghiêm trọng. Tuy nhiên khi khuếch đại (*scale-up*) lên quy mô lớn hơn, tỷ lệ diện tích bề mặt trên thể tích sẽ giảm mạnh, và quá trình truyền nhiệt bị ảnh hưởng đáng kể. Kéo theo đó là các nguy cơ về cháy nổ có thể xảy ra. Các kỹ sư thiết kế quá trình ở quy mô công nghiệp cần phải nắm các thông tin như vậy trước khi xây dựng quá trình ở quy mô sản xuất thử nghiệm hay bán công nghiệp.

- **Nguyên tắc thứ sáu** - dự đoán các giới hạn về truyền khối hay truyền năng lượng (*anticipate other potential mass and energy transfer limitations*): nghiên cứu các yếu tố khác ảnh hưởng lên vấn đề truyền khối, truyền nhiệt cũng như ảnh hưởng của chúng lên hiệu quả phản ứng. Ví dụ ảnh hưởng của tốc độ khuấy trộn, sự khuếch tán của pha khí trong pha lỏng, hay sự tiếp xúc các pha lỏng - rắn. Cần dự đoán khả năng khống chế các vấn

đề này nếu quá trình được tiến hành ở quy mô công nghiệp.

- **Nguyên tắc thứ bảy** - tham khảo ý kiến của kỹ sư quá trình hóa học (*consult a chemical or process engineer*): bàn bạc tham khảo ý kiến của những người liên quan đến việc khuếch đại quá trình từ quy mô phòng thí nghiệm ra quy mô công nghiệp. Nghiên cứu các công trình công bố trước đây, xác định cũng như hiểu rõ hơn các vấn đề về quá trình thiết bị và có tính đến các vấn đề này khi nghiên cứu phản ứng trong phòng thí nghiệm.

- **Nguyên tắc thứ tám** - tính toán cân nhắc ảnh hưởng của toàn bộ quá trình lên sự lựa chọn phương diện hóa học (*consider the effect of the overall process on choice of chemistry*): trên quy mô công nghiệp, sự lựa chọn các điều kiện vận hành cho một quá trình được quyết định bởi sự lựa chọn nguồn nguyên liệu thô, nhập liệu, thiết bị, sự phân riêng sản phẩm phụ, độ tinh khiết của sản phẩm và quá trình tinh chế, nguồn năng lượng, khả năng thu hồi dung môi và xúc tác, khả năng xử lý chất thải. Điều này phải được nghiên cứu kỹ để có thể xác định được ảnh hưởng của phương diện hóa học lên sự lựa chọn các điều kiện vận hành. Ví dụ rượu được sản xuất từ phản ứng cộng hợp nước vào alkene, alkene được sản xuất từ phản ứng cracking hay dehydro hóa alkane, vậy sao không bắt đầu quá trình từ alkane? Ảnh hưởng của việc sử dụng hóa chất kỹ thuật thay cho hóa chất tinh khiết trong phòng thí nghiệm? Việc sử dụng hóa chất rất tinh khiết có bảo đảm được các yếu tố kinh tế cho quá trình?

- **Nguyên tắc thứ chín** - tạo điều kiện cho sự phát triển và áp dụng các biện pháp đánh giá có tính bền vững (*help develop and apply sustainability measures*): cố gắng đánh giá tính bền vững của quá trình theo nhiều cách khác nhau. Ví dụ, có thể sử dụng phương pháp Dewulf (12) nhằm mục đích định lượng tính bền vững của một quá trình. Đầu tiên, phương pháp này dựa trên các yếu tố nhiệt động có đóng góp đến tính bền vững cho quá trình. Sau đó một hệ số bền vững được đưa ra, và tính bền vững của một quá trình được đánh giá dựa trên hệ số này. Chi tiết của phương pháp được trình bày ở tài liệu tham khảo 12.

- **Nguyên tắc thứ mười** - định lượng và hạn chế tối đa việc sử dụng điện, nước, khí trơ... cho quá trình (*quantify and minimize use of utilities and other inputs*): khi nghiên cứu các quá trình hóa học trên quy mô phòng thí nghiệm, các yếu tố như điện, nước... sử dụng thường bị các nhà hóa học bỏ qua. Tuy nhiên trên thực tế, các yếu tố này có thể có ảnh hưởng rất lớn đến quá trình cũng như tính bền vững của nó. Ví dụ quá trình nén hay giảm

áp CO₂ để sử dụng trong điều kiện siêu tới hạn - được cho là dung môi xanh - thường tiêu tốn rất nhiều năng lượng, và thường bị bỏ qua khi nghiên cứu trong quy mô phòng thí nghiệm.

- **Nguyên tắc thứ mười một** - nhận ra điểm không tương thích giữa sự an toàn cho người vận hành và việc giảm đến mức tối đa lượng chất thải (*recognize where operator safety and waste minimization may be incompatible*): đôi khi yếu tố giảm lượng chất thải không tương thích với việc bảo đảm an toàn cho người vận hành quá trình.

- **Nguyên tắc thứ mười hai** - giám sát, hạn chế đến mức tối đa và báo cáo lại tất cả lượng chất thải được phóng thích vào không khí, vào nước thải hay các chất thải rắn từ tất cả từng thí nghiệm riêng lẻ hay từ phòng thí nghiệm nói chung (*monitor, report, and minimize all waste emitted to air, water, and as solids, from individual experiments or from laboratory overall*): điều này chứng minh một cách trực tiếp và thật sự khả năng giải quyết các vấn đề về hóa học xanh của người làm nghiên cứu. Thực tế khi nghiên cứu các quá trình hóa học trong quy mô phòng thí nghiệm, lượng chất thải từ quá trình thường bị bỏ qua hoặc chưa được quan tâm giải quyết đúng mức.

11.3 Mười hai nguyên tắc do Samantha Tang, Richard Smith và Martyn Poliakoff đề nghị (13)

Mười hai nguyên tắc của hóa học xanh do Paul Anastas và John Warner đề nghị đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động hóa học xanh. Tuy nhiên các nguyên tắc này không phải thuộc loại dễ nhớ, và thường được trình bày một cách dài dòng. Trong các buổi báo cáo, đôi khi phải cần đến một hay hai bài giảng dài dòng để giải thích các nguyên tắc này, tùy vào trình độ và sự am hiểu về hóa học xanh của người nghe. Samantha Tang, Richard Smith và Martyn Poliakoff đã đề nghị mười hai nguyên tắc ngắn gọn của hóa học xanh, dựa trên cơ sở các nguyên tắc của Paul Anastas và John Warner. Các nguyên tắc rút gọn này dễ nhớ, có thể trình bày gọn trong một trang, và tương đối dễ hiểu, được phát biểu dưới dạng một khẩu ngữ '**PRODUCTIVELY**'. Trật tự của các nguyên tắc được thay đổi so với các nguyên tắc của Paul Anastas và John Warner, và một số nguyên tắc được kết hợp với nhau. Tuy nhiên, ý nghĩa của mười hai nguyên tắc của hóa học xanh vẫn được bảo toàn.

P - prevent wastes: ngăn ngừa sự hình thành chất thải.

R - renewable materials: sử dụng các vật liệu có khả năng tái tạo.

O - omit derivatization steps: hạn chế hay loại trừ các giai đoạn trung gian tạo dẫn xuất không cần thiết.

D - degradable chemical products: sản phẩm hóa học có khả năng tự phân hủy được.

- U - use safe synthetic methods: sử dụng các phương pháp tổng hợp hữu cơ an toàn.
- C - catalytic reagents: sử dụng xúc tác cho quá trình.
- T - temperature, pressure ambient: thực hiện các quá trình ở nhiệt độ thường và áp suất thường.
- I - in-process monitoring: giám sát quá trình online.
- V - very few auxiliary substances: sử dụng ít chất trợ cho quá trình.
- E - E-factor, maximize feed in product: chuyển hóa tối đa nguyên liệu thành sản phẩm.
- L - low toxicity of chemical products: sản phẩm hóa học có độc tính thấp.
- Y - yes, it is safe: an toàn.

III. CÁC NGUYÊN TẮC CỦA KỸ THUẬT XANH

Theo định nghĩa, ‘kỹ thuật xanh’ (*green engineering*) liên quan đến việc thiết kế, thương mại hóa, sử dụng các quá trình và sản phẩm sao cho vừa có tính khả thi cũng như tính kinh tế, vừa có thể hạn chế tối đa vấn đề ô nhiễm tại nguồn cũng như các rủi ro hiểm họa đối với sức khỏe con người và môi trường sống (14). Để có thể hiểu rõ và vận dụng một cách tốt nhất định nghĩa về kỹ thuật xanh trong hoạt động sản xuất và cả trong hoạt động nghiên cứu, cần phải có các nguyên tắc định hướng cụ thể. Có thể xem các vấn đề về kỹ thuật xanh và các nguyên tắc của nó được thật sự khởi xướng vào năm 2001 ở hội nghị được tổ chức tại Virginia, Hoa Kỳ. Hội nghị được mang tên: ‘*Green Engineering: Sustainable and Environmentally Conscious Engineering*’, tạm dịch là: ‘Kỹ thuật xanh: Kỹ thuật bền vững và Có nhận thức về môi trường’. Sau khi thảo luận và bàn bạc kỹ lưỡng tại hội nghị, các nhà khoa học đầu ngành về lĩnh vực này đã đưa ra kết luận là cần thiết tổ chức riêng một hội nghị để thảo luận một cách sâu sắc và chi tiết về tinh thần chung, các nguyên tắc cũng như phạm vi của kỹ thuật xanh. Đến năm 2003, khoảng trên 65 nhà khoa học đã tập trung về một hội nghị tổ chức tại Floria, Hoa Kỳ, để thảo luận về các nguyên tắc của hóa học xanh. Có rất nhiều ý kiến được đưa ra thảo luận, tuy nhiên các nguyên tắc về kỹ thuật xanh do Paul Anastas và Julie Zimmermans đề nghị đã nhận được nhiều ủng hộ (10).

Kỹ thuật xanh tập trung vào việc làm như thế nào để đạt được sự bền vững dựa trên việc áp dụng các thành tựu của khoa học và công nghệ. 12 nguyên tắc của kỹ thuật xanh sẽ cung cấp cơ sở tri thức cho các kỹ sư hay nhà khoa học khi thiết kế các nguyên vật liệu, các sản phẩm, các quy trình hay các hệ thống mới có tính thân thiện với môi trường sống cũng như thân thiện với con người. Việc thiết kế dựa trên 12 nguyên tắc của kỹ thuật xanh

vượt qua giới hạn chất lượng kỹ thuật và các vấn đề về an toàn, để quan tâm đến cả các yếu tố về môi trường, kinh tế, xã hội. Việc vận dụng đúng các nguyên tắc của kỹ thuật xanh rất quan trọng. Khi giải quyết các vấn đề về kiến trúc thiết kế, cho dù ở quy mô kiến trúc phân tử (ví dụ xây dựng cấu trúc phân tử hoá chất), quy mô kiến trúc sản phẩm (ví dụ xây dựng cấu trúc xe hơi), hay quy mô kiến trúc xây dựng một thành phố, đều phải áp dụng các nguyên tắc của kỹ thuật xanh một cách hiệu quả và phù hợp. Nếu không, các nguyên tắc này đơn giản chỉ là một danh mục các kỹ thuật hữu dụng được giải thích trong một số điều kiện cụ thể. Cần phải xem các nguyên tắc này là các thông số của một hệ phức tạp và hợp nhất. Trong một số trường hợp, việc áp dụng thành công nguyên tắc này thúc đẩy các nguyên tắc khác. Trong một số trường hợp khác, cần phải cân bằng các nguyên tắc này để tìm giải pháp chung cho toàn bộ hệ thống.

- **Nguyên tắc thứ nhất** - càng không độc hại càng tốt (*as inherently nonhazardous as possible*): các nhà thiết kế cần phải cố gắng bảo đảm rằng tất cả vật chất và năng lượng ở phần nhập liệu cũng như phần sản phẩm càng không độc hại càng tốt. Mặc dù ảnh hưởng xấu của các hóa chất có bản chất độc hại có thể được hạn chế đến mức tối đa bằng cách này hay cách khác, việc giải quyết vấn đề này thường tốn nhiều thời gian, tiền bạc, nguyên vật liệu và năng lượng. Do đó hướng giải quyết như vậy không phải là phương pháp bền vững về mặt kinh tế cũng như về mặt môi trường. Thông qua đánh giá của các nhà thiết kế quá trình, nguồn nguyên vật liệu thân thiện nhất với môi trường sẽ được lựa chọn cho quá trình, và đây sẽ là bước đầu tiên trong quy trình thiết kế ra các sản phẩm, quá trình hay hệ thống thân thiện với môi trường. Tương tự như vậy, các nhà thiết kế cũng sẽ phát triển các kỹ thuật hay giải pháp công nghệ để có thể sản xuất ra nguồn nguyên vật liệu và nguồn năng lượng một cách thân thiện với môi trường nhất.

Đối với các trường hợp bắt buộc sử dụng các nguyên vật liệu độc hại, các hóa chất độc hại phải được loại trừ ngay trong quá trình (thường là ở giai đoạn tách và tinh chế), nếu không sẽ gắn kết vào sản phẩm của quá trình. Các hóa chất độc hại đó có thể được loại trừ ngay trong quá trình bằng cách tối ưu hóa điều kiện vận hành. Điều này thường đòi hỏi sự giám sát quá trình một cách nghiêm ngặt và phải có các biện pháp phòng ngừa thích hợp. Không phải lúc nào các biện pháp này cũng thành công. Trong thực tế vẫn có các chiến lược gắn kết các hóa chất độc hại vào sản phẩm hay quá trình, với điều kiện chúng được thu hồi và tái sử dụng liên tục. Tuy nhiên hướng giải quyết này đòi hỏi chi phí cao cho việc kiểm tra giám sát chặt chẽ trong suốt vòng đời của chúng. Bên cạnh đó, phương pháp này còn phụ thuộc vào việc truyền vận các hóa chất này để bảo đảm một chu trình khép

kín, và điều này sẽ làm tăng nguy cơ rò rỉ hay tai nạn. Lý tưởng nhất, nguồn nhập liệu của một hệ thống nên càng ít độc hại càng tốt, sẽ làm giảm một cách đáng kể các rủi ro cũng như chi phí cho việc kiểm tra giám sát hay chi phí cho các biện pháp phòng ngừa.

- **Nguyên tắc thứ hai** - phòng ngừa thay vì xử lý (*prevention instead of treatment*): ngăn ngừa việc hình thành chất thải sinh ra trong một quy trình sẽ có hiệu quả đáng kể hơn so với việc xử lý lượng chất thải đã được sinh ra. Việc đề xuất các hệ thống quy trình sản xuất không chất thải thường bị chỉ trích là không tính đến các định luật nhiệt động học cũng như các vấn đề liên quan. Một điểm quan trọng thường bị bỏ qua, khái niệm chất thải là do con người nghĩ ra. Nói một cách khác, bản chất của năng lượng hay vật chất vốn không phải là chất thải. Khái niệm chất thải xuất phát từ việc chúng không được sử dụng một cách hiệu quả. Theo cách đánh giá đó, các vật liệu hay năng lượng không được khai thác sử dụng một cách hiệu quả để mang lại lợi ích trong quá trình đều sẽ được đánh giá là chất thải. Việc hình thành cũng như việc xử lý chất thải thường đòi hỏi nhiều công sức, thời gian và tiền bạc. Đặc biệt là đối với các loại chất thải độc hại, chi phí dành cho việc kiểm tra, điều khiển thường rất cao.

Mặc dù việc hình thành chất thải rõ ràng nên được ngăn ngừa hay hạn chế bất cứ lúc nào có thể, thực tế có rất nhiều ví dụ trong đó chất thải không phải được hình thành một cách tình cờ mà do quy trình được thiết kế một cách không đúng đắn. Các công nghệ hướng đến việc thiết kế không chất thải ở bất cứ quy mô nào cũng đều dựa trên khái niệm cơ bản: nhập liệu được thiết kế để trở thành một phần của sản phẩm. Ở quy mô phân tử, khái niệm này được gọi là 'tiết kiệm nguyên tử' (*atom economy*) (15), và ở các quy mô lớn hơn sẽ được gọi là 'tiết kiệm nguyên vật liệu' (*material economy*).

Nguyên tắc này có thể được minh họa bằng cách xem xét việc thiết kế các hệ thống sản xuất năng lượng từ nguồn nhiên liệu hóa thạch, trong đó ở mỗi giai đoạn của chu trình đều sinh ra chất thải. Mặc dù chất thải cũng sinh ra ngay trong quá trình khai thác và chế biến, phần lớn chất thải lại được hình thành trong quá trình sử dụng. Việc đốt cháy các nhiên liệu hóa thạch sẽ hình thành các chất khí gây hiệu ứng nhà kính cũng như các chất thải dạng bụi rắn, và đây là một trong những nguyên nhân gây ra việc thay đổi khí hậu toàn cầu và các hệ quả của nó. Trong khi đó, việc sản xuất năng lượng dựa trên các phản ứng tổng hợp hạt nhân (*fusion energy*) là một ví dụ của nguồn năng lượng không chất thải (16). Mặc dù đang ở trong giai đoạn nghiên cứu, đây là một trong những nguồn năng lượng có tính bền vững. Việc sử dụng nguồn năng lượng này loại trừ được sự hình thành các sản

phẩm cháy độc hại do không sử dụng các nhiên liệu hóa thạch. Bên cạnh đó, nguồn năng lượng này không phát sinh các vấn đề nguy hiểm liên quan đến nguồn năng lượng hạt nhân hiện tại.

- **Nguyên tắc thứ ba** - thiết kế cho quá trình phân riêng (*design for separation*): quá trình tách và tinh chế sản phẩm phải được thiết kế sao cho chi phí năng lượng và nguyên vật liệu được giảm đến mức thấp nhất. Thực tế trong nhiều quá trình sản xuất, giai đoạn tách và tinh chế sản phẩm thường có chi phí cao nhất. Rất nhiều quá trình phân riêng truyền thống đòi hỏi sử dụng một lượng dung môi độc hại rất lớn, một số khác lại tiêu tốn một lượng lớn năng lượng. Các thiết kế thích hợp có thể cho phép quá trình tự phân riêng dựa trên tính chất lý hóa vốn có của hệ thống mà không cần phải đưa thêm hóa chất cũng như thêm các công đoạn mới. Nhờ vậy có thể giảm được chi phí cũng như thời gian tiêu tốn cho việc tách và tinh chế sản phẩm.

Các chiến lược thiết kế thích hợp có thể được áp dụng sao cho sản phẩm sau cùng của quá trình có thể được định hướng từ những thành phần có tính chất mong muốn. Phương pháp này cho phép hạn chế tối đa năng lượng và nguyên vật liệu cần thiết để phân riêng sản phẩm mong muốn ra khỏi hỗn hợp phức tạp chứa nhiều thành phần không mong muốn. Bên cạnh đó, các thành phần không mong muốn từ hỗn hợp, vốn được xếp vào loại chất thải, sẽ đòi hỏi chi phí thời gian và tiền bạc để chuyên chở, xử lý cũng như để giải quyết các vấn đề phát sinh khác từ lượng chất thải này.

Một ví dụ cho nguyên tắc này là quá trình tinh chế sản phẩm của phản ứng hóa học bằng sắc ký cột hay bằng phương pháp chưng cất. Xét dưới góc độ kỹ thuật xanh, các phương pháp phân riêng này không phải là phương pháp có hiệu quả nhất. Phương pháp sắc ký cột thường sử dụng một lượng lớn các dung môi hữu cơ độc hại để tách và tinh chế sản phẩm, trong khi đó phương pháp chưng cất tiêu tốn nhiều năng lượng cho cả giai đoạn gia nhiệt hóa hơi và giai đoạn làm lạnh ngưng tụ. Nếu sản phẩm của phản ứng hóa học có thể được thiết kế sao cho chúng có khả năng tự phân riêng ra khỏi hỗn hợp, sẽ giải quyết được vấn đề dung môi độc hại hay vấn đề chi phí năng lượng nói trên. Trong trường hợp không thể tự phân riêng, có thể sử dụng một số polymer để điều khiển độ tan của tác chất hay của xúc tác, tạo điều kiện dễ dàng cho quá trình phân riêng và tái sử dụng.

- **Nguyên tắc thứ tư** - sử dụng được tối đa hiệu quả vật chất, năng lượng, không gian và thời gian (*maximize mass, energy, space, and time efficiency*): sản phẩm, quá trình cũng như các hệ thống phải được thiết kế sao cho sử dụng được tối đa hiệu quả của vật chất, năng lượng, không gian và thời gian. Thông thường các quá trình hay các hệ thống thường sử dụng vật chất, năng lượng, không gian và thời gian nhiều hơn mức yêu cầu. Kết

quả là nguồn tài nguyên sẽ bị tiêu tốn một cách không cần thiết. Các công cụ thiết kế truyền thông thường được các kỹ sư sử dụng để tăng hiệu quả quá trình có thể được áp dụng để giải quyết vấn đề này. Ví dụ vấn đề không gian và thời gian có thể được xem xét kỹ lưỡng tương ứng với nguồn nguyên vật liệu và năng lượng để hạn chế lượng chất thải. Mặt khác, trong các hệ thống đã được tối ưu hóa, cần phải giám sát quá trình online để có thể bảo đảm rằng hệ thống đang tiếp tục vận hành ở các điều kiện đã được thiết kế trước. Khi tiến hành các phản ứng hóa học trong thiết bị phản ứng, thông thường chỉ một phần thể tích của thiết bị được sử dụng một cách có hiệu quả. Bằng cách sử dụng các biện pháp kỹ thuật để tăng cường cho quá trình, ví dụ sử dụng micro reactor có thể vận hành liên tục với một thể tích rất nhỏ và với hiệu quả truyền nhiệt cũng như truyền khối rất tốt, có thể thu được năng suất cao từ một lượng nhỏ nguyên vật liệu (17).

- **Nguyên tắc thứ năm** - quan tâm xử lý đầu ra thay vì tăng cường đầu vào (*output-pulled versus input-pushed*): theo nguyên lý Le Chatelier, khi cân bằng của một hệ bị phá vỡ bởi các tác động bên ngoài, hệ sẽ tự điều chỉnh để tự giải phóng hoặc bù lại các tác động đó. Các tác động bên ngoài ở đây có thể là bất cứ yếu tố nào được áp đặt vào hệ, ví dụ nhiệt độ, áp suất, hay sự biến đổi về nồng độ... mà có ảnh hưởng đến cân bằng giữa tốc độ quá trình thuận và quá trình nghịch. Thông thường, một quá trình hoặc một phản ứng hóa học có thể được điều khiển để đạt hiệu suất cao nhất bằng cách thêm nguyên vật liệu hay năng lượng để dịch chuyển cân bằng theo hướng tạo thành nhiều sản phẩm mong muốn. Phương pháp này sẽ tiêu tốn nhiều năng lượng cũng như nguyên vật liệu ở đầu vào. Có thể giải quyết vấn đề này bằng cách thiết kế những chuyển hóa trong đó sản phẩm đầu ra được tách ra khỏi hệ thống liên tục mà không cần phải sử dụng dư nguyên vật liệu hay năng lượng ở đầu vào. Một ví dụ tiêu biểu cho nguyên tắc này ở quy mô phân tử là trường hợp các phản ứng ngưng tụ sinh nước, nước được tách liên tục ra khỏi hệ thống phản ứng để dịch chuyển cân bằng theo chiều thuận kết thúc phản ứng.

Một ví dụ khác của nguyên tắc này: các hệ thống sản xuất nên được thiết kế sao cho sản phẩm sinh ra chỉ cần vừa đủ để đáp ứng đúng lúc nhu cầu của người sử dụng, xét về cả vấn đề chất lượng lẫn số lượng ("just-in-time" manufacturing). Người sử dụng ở đây được hiểu theo nghĩa rộng, có thể là khách hàng mua sản phẩm, hoặc có thể là đầu vào của một hệ thống sản xuất thứ hai sử dụng sản phẩm của hệ thống thứ nhất làm nguyên liệu. Phương pháp sản xuất như vậy đòi hỏi thiết bị sản xuất, nguồn tài nguyên, nguồn nhân lực chỉ cần vừa đủ để sản xuất ra một lượng vừa đủ sản phẩm cần thiết ngay tại thời điểm có nhu cầu. Thiết kế các hệ thống sản xuất dựa trên việc xử lý các yếu tố ở đầu ra như vậy sẽ hạn chế tối đa lượng chất thải

liên quan đến việc sản xuất dư quá mức yêu cầu, hạn chế được các nguy cơ do quá trình tồn trữ hay vận chuyển mang lại, đặc biệt là đối với các hóa chất độc hại nguy hiểm, cũng như hạn chế được các chi phí không cần thiết cho việc xây dựng các kho bãi hoặc các chi phí để kiểm kê lượng sản phẩm tồn trữ.

- **Nguyên tắc thứ sáu** - tính phức tạp của sản phẩm (*product complexity*): sự phức tạp của sản phẩm dù ở quy mô vĩ mô, vi mô hay quy mô phân tử, thường là một hàm số của các chi phí năng lượng, nguyên vật liệu, và thời gian. Sự phức tạp này phải được xem xét dưới góc độ là sự đầu tư khi ra quyết định lựa chọn phương án thiết kế, với mục tiêu có thể thu hồi và tái chế được nguyên vật liệu từ sản phẩm. Các con chip silicon dùng trong máy tính là ví dụ của các sản phẩm có độ phức tạp cao. Việc thu hồi và tái chế nguyên vật liệu từ các con chip này có thể sẽ không mang lại hiệu quả tốt. Nhìn chung, khi ra quyết định về việc thu hồi, tái sử dụng hay tái chế nguyên vật liệu, hoặc là quyết định về các phương án xử lý chúng, cần phải dựa trên bản chất của nguyên vật liệu và năng lượng được đầu tư, cũng như tính phức tạp của sản phẩm.

- **Nguyên tắc thứ bảy** - bền, nhưng khi thải ra môi trường thì không tồn tại lâu dài (*durability rather than immortality*): các sản phẩm có khả năng tồn tại lâu dài hơn tuổi thọ mong muốn của chúng thường gây ra những vấn đề liên quan đến ô nhiễm môi trường. Các vấn đề này bao gồm việc giải quyết lượng chất thải rắn cũng như việc tích tụ các hoá chất độc hại khó phân hủy trong môi trường. Chính vì vậy, cần phải thiết kế các sản phẩm với một tuổi thọ nhất định để hạn chế việc tích tụ lâu dài chất thải độc hại trong môi trường. Tuy nhiên, chiến lược này phải cân bằng với việc thiết kế các sản phẩm có độ bền đủ để đáp ứng các yêu cầu của điều kiện sử dụng, hạn chế sản phẩm bị khuyết tật hay không đủ bền ngay trong quá trình sử dụng. Các biện pháp bảo trì và sửa chữa hữu hiệu cần được quan tâm thực hiện để bảo đảm sản phẩm đạt được tuổi thọ đúng theo thiết kế ban đầu, mà không cần phải bổ sung chi phí về nguyên vật liệu và năng lượng.

Bằng cách đặt ra mục tiêu sản phẩm phải đủ bền như mong muốn nhưng không được tích tụ lâu dài sau khi thải ra môi trường và phải có khả năng tự phân hủy được, các mối nguy hiểm đối với môi trường sống cũng như đối với sức khỏe con người sẽ được giảm xuống một cách đáng kể. Ví dụ, sản phẩm khăn vệ sinh sử dụng một lần thường có bao bì làm từ polymer không có khả năng phân hủy sinh học. Điều này gây ra nhiều khó khăn cho việc giải quyết lượng chất thải rắn từ chúng, do các polymer này có khả năng tích tụ lâu dài trong môi trường. Một trong những giải pháp của vấn đề này là sử dụng các polymer sinh học từ tinh bột để thay thế, chúng có

khả năng tự hòa tan hay tự phân hủy ngay trong nguồn nước thải dân dụng hoặc nước thải công nghiệp mà không đòi hỏi thêm các biện pháp xử lý khác. Một ví dụ khác là việc sử dụng các polylactic acid có nguồn gốc sinh học trong một số sản phẩm nhựa hay xơ sợi để thay thế cho polyacrylic acid có nguồn gốc dầu mỏ vốn khó phân hủy sinh học.

- Nguyên tắc thứ tám - đáp ứng nhu cầu và hạn chế dư thừa quá mức quy định (*meet need and minimize excess*): ở giai đoạn thiết kế, dự đoán sự linh động của sản phẩm hay quá trình sẽ có ý nghĩa quan trọng. Tuy nhiên, chi phí năng lượng và vật chất cho việc thiết kế năng suất dư thừa quá mức yêu cầu có thể rất cao. Thông thường để an toàn, người ta có xu hướng thiết kế quá trình hay sản phẩm cho điều kiện vận hành xấu nhất được dự đoán, hoặc tối ưu hóa quá trình ở những điều kiện nghiêm ngặt một cách không cần thiết. Việc thiết kế như vậy cho phép quá trình hay sản phẩm có thể hoạt động ở tất cả các điều kiện khác nhau. Điều này đòi hỏi phải giải quyết xử lý những phần dư thừa không cần thiết mà đôi khi những phần này không hề được thực sự sử dụng hay vận hành.

Một ví dụ cho nguyên tắc này là trường hợp xử lý nguồn nước sinh hoạt bằng chlorine. Nguồn nước tại trung tâm được xử lý sao cho bảo đảm nước đạt chất lượng vệ sinh trên toàn bộ hệ thống, cho đến điểm sử dụng xa nhất. Vì vậy trong thực tế, ở các vị trí gần với trung tâm nguồn nước, hàm lượng hoá chất từ quá trình xử lý có thể sẽ cao hơn mức cần thiết so với những điểm xa trung tâm. Một giải pháp cho quá trình này là lắp đặt các hệ thống theo dõi để điều khiển hàm lượng chlorine trong suốt toàn bộ hệ thống đường ống. Điều này sẽ hạn chế được các ảnh hưởng xấu đến sức khoẻ và môi trường do các sản phẩm chứa chlorine gây ra. Mặc dù không thể thay thế bằng một hệ thống xử lý nước không chứa chlorine, giải pháp này là một cải tiến so với các hệ thống hiện tại. Chiến lược này có thể áp dụng trong quá trình thiết kế, để hạn chế được các chi phí sử dụng nguyên vật liệu hay năng lượng một cách dư thừa không cần thiết.

- Nguyên tắc thứ chín - hạn chế tối đa tính đa dạng của nguyên vật liệu (*minimize material diversity*): các sản phẩm như xe hơi, bao bì thực phẩm, máy tính, sơn ... chứa nhiều bộ phận, thành phần khác nhau. Trong xe hơi chẳng hạn, các bộ phận khác nhau lại được chế tạo từ nhiều loại nguyên liệu nhựa, thủy tinh, kim loại... khác nhau. Ngay trong mỗi loại nguyên liệu nhựa, lại có nhiều phụ gia khác nhau như chất ổn định nhiệt, chất hóa dẻo, chất chống cháy, phẩm màu ... Các phụ gia ở loại nhựa này có thể khác với phụ gia ở loại nhựa khác. Sự đa dạng này trở thành một vấn đề đáng quan tâm khi ra quyết định về các giải pháp thu hồi và tái sử dụng hoặc tái chế nguyên vật liệu, ví dụ cần phải tách rời và phân riêng từng loại nguyên liệu trước khi

tái chế chúng một cách có hiệu quả. Sự lựa chọn tốt nhất là hạn chế tối đa sự đa dạng của nguyên vật liệu khi chế tạo sản phẩm, nhưng phải bảo đảm được chất lượng của sản phẩm đạt những chỉ tiêu mong muốn.

Một số nhà thiết kế đã đưa ra giải pháp giảm số loại nhựa sử dụng trong xe hơi xuống bằng cách phát triển nhiều loại polymer khác nhau có các tính năng mới, giảm số lượng phụ gia sử dụng, thuận lợi cho việc thu hồi tái sử dụng và tái chế. Công nghệ này hiện nay đang được áp dụng khi thiết kế các sản phẩm có cấu trúc nhiều lớp, ví dụ như cửa hay một số loại bảng trong một số dụng cụ thiết bị. Có thể sử dụng duy nhất một loại polymer để chế tạo các bộ phận khác nhau. Mặc dù chỉ dùng một loại nguyên liệu, nhưng được chế tạo và xử lý về mặt kỹ thuật theo những cách khác nhau để có nhiều tính chất khác nhau đáp ứng được yêu cầu đặt ra. Bằng cách sử dụng chiến lược thiết kế dựa trên một loại nguyên liệu duy nhất như vậy, không cần phải tách rời và phân riêng từng bộ phận của sản phẩm trong quá trình thu hồi tái chế chúng.

- **Nguyên tắc thứ mười** - tận dụng nguồn nguyên vật liệu và năng lượng sẵn có (*integration and interconnectivity with available energy and material flows*): các sản phẩm, quá trình hay hệ thống phải được thiết kế sao cho có thể sử dụng được năng lượng và nguyên vật liệu sẵn có trong thiết bị, trong dây chuyền sản xuất, trong các phương tiện sản xuất, ngay tại khu công nghiệp, hoặc ngay tại địa phương. Bằng cách tận dụng được nguồn nguyên vật liệu hay năng lượng sẵn có, các nhu cầu về việc sản xuất hoặc tiếp nhận năng lượng hay nguyên liệu từ nơi khác được giảm đến mức thấp nhất. Ví dụ trong một số quá trình, chiến lược này có thể được áp dụng dưới dạng sử dụng nhiệt lượng sinh ra từ phản ứng toả nhiệt để cung cấp cho các phản ứng khác có năng lượng hoạt hóa cao đòi hỏi phải cấp nhiệt. Các sản phẩm phụ sinh ra từ các phản ứng hóa học hay từ quá trình tách và tinh chế cũng có thể được tận dụng làm nguyên liệu cho một số quá trình hay phản ứng sau đó.

Các hệ thống đồng thời sản xuất năng lượng có thể được sử dụng để tiết kiệm chi phí nâng cao hiệu quả quá trình, ví dụ các hệ thống trong đó điện năng và hơi nước được sản xuất ra đồng thời. Một ví dụ khác của nguyên tắc này là trường hợp các hệ thống phanh giảm tốc ở một số động cơ điện. Khi hệ thống phanh giảm tốc hoạt động, một lượng nhiệt được sinh ra. Lượng nhiệt này có thể được chuyển hóa thành điện năng, nạp vào hệ thống pin của động cơ, giảm được chi phí tiêu tốn cho hệ thống pin. Như vậy, bằng cách xem xét cơ cấu năng lượng và nguyên vật liệu của các hệ thống bên cạnh, hoặc ở một số bộ phận ngay trong hệ thống đang xét, có thể giảm được nhiều chi phí cho quá trình hoạt động, và cũng giảm được chi phí giải

quyết vấn đề chất thải ở các hệ thống liên quan.

- **Nguyên tắc thứ mười một** - thiết kế phải quan tâm đến giá trị sau khi hoàn thành chức năng sử dụng (*design for commercial "afterlife"*): trong rất nhiều trường hợp, sản phẩm không còn được sử dụng vì lý do lỗi thời về mặt công nghệ hoặc không còn hợp thời, chứ không phải vì chất lượng không đảm bảo hoặc không còn vận hành được. Để giảm lượng chất thải, các bộ phận hay thành phần còn giá trị sử dụng, còn hoạt động tốt cần được thu hồi để tái sử dụng, nâng cấp cấu hình tái sử dụng cho sản phẩm thế hệ tiếp theo. Chiến lược này khuyến khích việc điều chỉnh quá trình thiết kế để giảm nhu cầu sử dụng và xử lý gia công nguyên vật liệu mới, bằng cách thiết kế các sản phẩm thế hệ sau dựa trên các bộ phận hay thành phần được thu hồi có tính năng đã biết.

Bằng cách quan tâm đến các giá trị của sản phẩm sau khi đã hoàn thành chức năng sử dụng ngay trong chiến lược thiết kế ban đầu, thay vì chờ đến lúc sản phẩm không còn được sử dụng mới quan tâm đến vấn đề này, các quá trình, sản phẩm, hay hệ thống có thể được thu hồi với giá trị cao nhất dưới dạng các thành phần hay bộ phận còn hoạt động tốt. Trong nhiều trường hợp, điện thoại di động, máy tính xách tay, một số dụng cụ kỹ thuật số không còn được ưa chuộng sử dụng do kiểu dáng không còn phù hợp hoặc do những cải tiến về công nghệ. Tuy nhiên nhiều bộ phận trong các dụng cụ thiết bị này vẫn còn hoạt động tốt, và do đó vẫn còn giá trị. Thiết kế các sản phẩm có khả năng thu hồi và tái sử dụng các bộ phận của chúng sẽ giảm bớt gánh nặng xử lý chất thải sau khi đã hoàn thành chức năng sử dụng, cũng như hạn chế được việc sản xuất lặp lại một số bộ phận cho sản phẩm thế hệ tiếp theo.

- **Nguyên tắc thứ mười hai** - có khả năng tái tạo thay vì cạn kiệt (*renewable rather than depleting*): bản chất tự nhiên của nguyên vật liệu và năng lượng có thể là yếu tố quyết định đến tính bền vững của sản phẩm, quá trình hay hệ thống liên quan. Nguồn nguyên vật liệu, năng lượng cho dù hoặc có khả năng tái tạo, hoặc đang bị cạn kiệt sẽ có ảnh hưởng rất lớn. Tất cả nguồn tài nguyên mà không phải là vô tận sẽ ngày một bị cạn kiệt khi được tiêu thụ, sử dụng. Và theo định nghĩa của sự phát triển bền vững, đó chắc chắn không phải là nguồn năng lượng, nguyên vật liệu có tính bền vững. Thêm vào đó, muốn sử dụng các nguồn tài nguyên hóa thạch cần phải sử dụng các quá trình khai khoáng một cách lặp lại liên tục, điều này sẽ liên tục ảnh hưởng xấu đến môi trường sống.

Đối với các nguồn tài nguyên có khả năng tái tạo, các quá trình khai thác có ảnh hưởng xấu đến môi trường sẽ không cần thiết như trường hợp nguồn tài nguyên hóa thạch, hoặc được giảm đến mức thấp nhất. Thông

thường, các nguyên vật liệu có nguồn gốc sinh học sẽ được xếp vào loại tài nguyên có khả năng tái tạo. Tuy nhiên, chất thải từ một quy trình sản xuất nếu có thể thu hồi và sử dụng làm nguyên liệu cho một quy trình khác mà vẫn không mất giá trị thì vẫn có thể được xem là có khả năng tái tạo được trên quan điểm phát triển bền vững. Một số ví dụ của nguyên tắc này là trường hợp sử dụng sinh khối (*biomass*) để sản xuất nhiên liệu, hoặc sử dụng các loại polymer có nguồn gốc sinh học trong một số sản phẩm hay bộ phận làm từ nhựa.

Bằng cách sử dụng 12 nguyên tắc của kỹ thuật xanh như là một bộ khung của các hoạt động, có thể thống nhất ý kiến của các nhà thiết kế ở quy mô phân tử, nguyên vật liệu, bộ phận, sản phẩm, hay ở quy mô hệ thống phức tạp dựa trên một ngôn ngữ chung và một phương pháp chung. Các nguyên tắc này không chỉ đơn giản là một danh mục các mục tiêu, mà là một hệ thống các phương pháp nhằm đạt tới mục tiêu thiết kế xanh và bền vững. Do nhiều nguyên nhân khác nhau như nguyên nhân về kinh tế, quán tính, thói quen, điều kiện thực tế..., trước mắt cần phải tối ưu hoá các sản phẩm, quy trình, hệ thống chưa có tính bền vững mà hiện tại đang hoạt động. Đây chỉ là giải pháp tạm thời trước mắt, và các nguyên tắc của kỹ thuật xanh sẽ cung cấp cơ sở quan trọng để thực hiện giải pháp này. Bằng cách thiết kế lại toàn bộ hệ thống, xác định lại và đánh giá lại toàn bộ vấn đề từ quy mô phân tử đến quy mô hệ thống, có thể phát huy tác dụng của các nguyên tắc của kỹ thuật xanh để đạt được mục đích lợi ích bền vững.

IV. THỨC ĐẨY KỸ THUẬT XANH THÔNG QUA HÓA HỌC XANH

Đây là sự khác biệt giữa 'hóa học xanh' và 'kỹ thuật xanh'? Theo định nghĩa, hóa học xanh liên quan đến việc thiết kế các quá trình và sản phẩm hóa học trong đó việc sử dụng hoặc tạo ra các hóa chất độc hại được loại trừ hoàn toàn hoặc giảm đến mức thấp nhất' (1), còn kỹ thuật xanh liên quan đến việc thiết kế, thương mại hóa, sử dụng các quá trình và sản phẩm sao cho vừa có tính khả thi cũng như tính kinh tế, vừa có thể hạn chế tối đa vấn đề ô nhiễm tại nguồn cũng như các rủi ro hiểm họa đối với sức khỏe con người và môi trường sống (14). Từ định nghĩa này, có thể thấy kỹ thuật xanh liên quan đến việc thiết kế, thương mại hóa và sử dụng tất cả mọi loại quá trình và sản phẩm, trong khi hóa học xanh chỉ liên quan đến việc thiết kế các quá trình và sản phẩm hóa học. Như vậy có thể thấy hóa học xanh là một tập hợp con của kỹ thuật xanh, là một bộ phận của một tổng thể kỹ thuật xanh (18, 19). Cần phải áp dụng đồng thời các nguyên tắc của hóa học xanh và kỹ thuật xanh để đạt được mục tiêu phát triển bền vững.

Mối liên hệ giữa kỹ thuật xanh và hóa học xanh rất mật thiết trong

việc bảo đảm nguồn nguyên vật liệu và năng lượng ở đầu vào và đầu ra càng an toàn càng tốt. Hóa học xanh cung cấp cơ sở cho việc thiết kế các công nghệ kỹ thuật xanh nhằm đạt được sự bền vững của sản phẩm, quá trình và của hệ thống. Quyết định của các nhà hóa học khi thiết kế sản phẩm và quá trình hóa học sẽ có ảnh hưởng trực tiếp đến việc lựa chọn các giải pháp về kỹ thuật công nghệ của các kỹ sư sản xuất. Chẳng hạn tính chất lý hóa của nguyên vật liệu do các nhà hóa học lựa chọn sẽ quyết định đến loại thiết bị phản ứng cần phải sử dụng cho một quá trình sản xuất. Nhiệm vụ của các kỹ sư sẽ trở nên nhẹ nhàng hơn nếu các nhà hóa học quan tâm hơn đến vấn đề môi trường và an toàn khi thiết kế ra các sản phẩm và quá trình hóa học. Sử dụng nguồn nguyên vật liệu và năng lượng an toàn sẽ hạn chế được các chi phí cần thiết cho các giải pháp kỹ thuật giải quyết các vấn đề về môi trường trong quy trình sản xuất sau này.

Các nguyên tắc của hóa học xanh có vai trò định hướng trong việc thiết kế các sản phẩm hay quy trình thân thiện với môi trường. Tuy nhiên trong một số trường hợp, cần phải cân bằng lợi ích của các nguyên tắc này để đạt được lợi ích chung cho toàn bộ quá trình. Chẳng hạn xét việc thay thế một số dung môi hữu cơ độc hại dễ gây ra cháy nổ bằng dung môi xanh hơn là nước. Mặc dù sử dụng dung môi là nước mang lại nhiều lợi ích về môi trường và an toàn lao động, trong một số trường hợp cần phải xem xét đến chi phí năng lượng cũng như trang thiết bị dùng để loại nước ra khỏi sản phẩm. Phải đạt được sự cân bằng giữa các vấn đề này để toàn bộ quá trình thật sự có lợi.

Hóa học xanh làm nổi bật tính an toàn của một quá trình bằng cách lựa chọn nguồn nguyên vật liệu an toàn hơn khi thiết kế, bao gồm việc lựa chọn nguồn nhập liệu cho quá trình, tác chất, dung môi ... và cả việc thiết kế sản phẩm sau cùng sao cho không độc hại. Nhờ những tiến bộ của ngành độc chất học (*toxicology*) và cơ chế hóa học, chúng ta hiểu thêm về sự tương tác giữa các nhóm chức hóa học và cơ thể sống. Có thể xác định được chính xác hàm lượng hóa chất giải phóng ra môi trường nhờ các nhà hóa học phân tích đã phát triển các phương pháp phân tích cũng như dụng cụ cần thiết để phát hiện ra các chất ô nhiễm ở nồng độ rất thấp. Nhờ được trang bị những thông tin như vậy, các nhà hóa học có thể loại trừ được các mối nguy hiểm khi thiết kế sản phẩm bằng cách tránh sử dụng các nhóm chức có thể tương tác với cơ thể sống, phát triển các phương pháp tổng hợp không sử dụng dung môi độc hại dễ bay hơi, thực hiện các chuyển hóa sử dụng các tác chất ít độc hại, phát triển các sản phẩm có khả năng tự phân hủy sinh học.

Nguồn năng lượng cũng là một yếu tố quan trọng cần phải quan tâm khi thiết kế sản phẩm và quá trình hóa học, bởi vì rất nhiều vấn đề liên quan đến ô nhiễm môi trường bắt nguồn từ việc sử dụng các nguồn nhiên liệu hóa

thạch. Sử dụng các nguồn sinh khối (*biomass*) để thay thế cho than đá, dầu mỏ, khí thiên nhiên là một lựa chọn, và đang được thương mại hóa ở một mức độ nào đó. Tuy nhiên, đốt cháy các nguồn carbohydrate để sinh năng lượng cũng không phải là lựa chọn tốt nhất cho sự phát triển bền vững. Áp dụng các nguyên tắc của hóa học xanh đã hỗ trợ cho việc phát triển các giải pháp thay thế cho nguồn nhiên liệu hóa thạch, ví dụ sử dụng pin nhiên liệu (*fuel cell*). Bên cạnh đó, rất nhiều công nghệ hóa học xanh đã sử dụng xúc tác để làm lợi cho các quá trình hiện tại bằng cách giảm mức độ sử dụng năng lượng cho quá trình, cũng như tăng độ chọn lọc và hiệu suất phản ứng, hạn chế tối đa chi phí dành cho quá trình phân riêng sản phẩm.

Phần này giới thiệu một số ví dụ về những tiến bộ của hóa học xanh trong một số lĩnh vực: nguyên liệu, tác chất, dung môi, và phương pháp tổng hợp. Các ví dụ trong phần này chỉ nhằm mục đích cung cấp một cái nhìn tổng quan về vấn đề hóa học xanh và kỹ thuật xanh, không nhằm đi sâu vào các vấn đề về cơ chế hay bản chất các quá trình hóa học. Các ví dụ này cho thấy kết hợp hóa học xanh với kỹ thuật xanh ở giai đoạn thiết kế đầu tiên là một chiến lược hiệu quả để tăng năng suất, hạn chế tối đa lượng chất thải sinh ra, và từ đó tăng lợi nhuận cho quá trình.

IV.1 Nguồn nguyên liệu

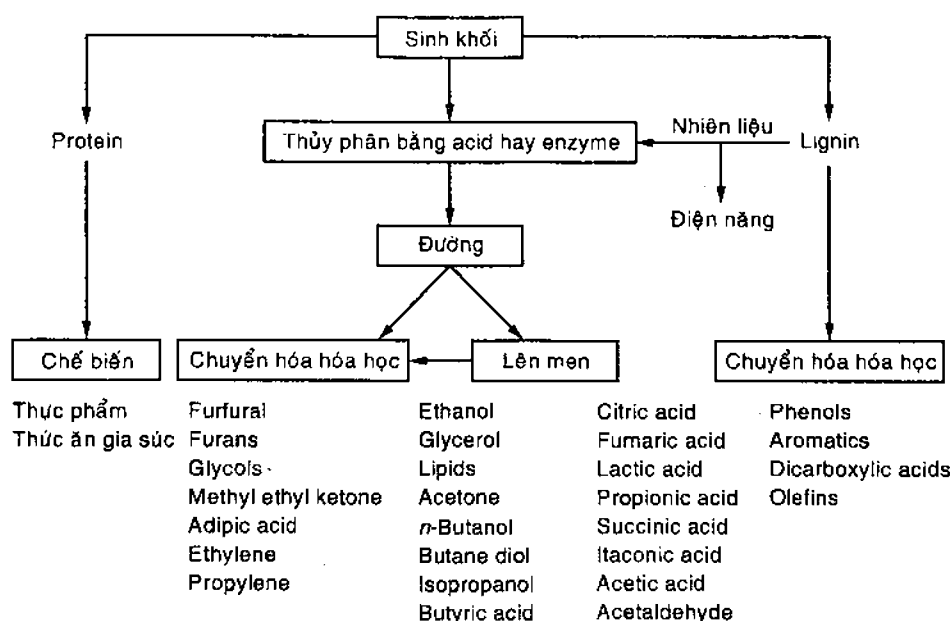
Khi lựa chọn nguồn nguyên liệu cho một quá trình, cần phải quan tâm đến các vấn đề như nguồn gốc, độc tính, ảnh hưởng lên môi trường. Hiện tại dầu mỏ cung cấp hầu hết các hóa chất hữu cơ cần thiết, tuy nhiên nguồn nguyên liệu có nguồn gốc hóa thạch này không phải là vô tận và đang ngày cạn kiệt. Vì vậy, rất nhiều nghiên cứu đã và đang tập trung phát triển các nguồn nguyên liệu có khả năng tái tạo. Ví dụ sử dụng nguồn sinh khối (*biomass*) có nguồn gốc nông nghiệp, sử dụng khí CO₂, sử dụng chitin từ vỏ động vật giáp xác như tôm cua, sử dụng các chất thải là sản phẩm phụ từ các quá trình sản xuất ... đều có khả năng cho nguyên liệu tái tạo. Tuy nhiên, các nguồn nguyên liệu thay thế này hiện tại vẫn chưa được sử dụng rộng rãi, do giá thành chưa cạnh tranh được với nguồn nguyên liệu có nguồn gốc từ dầu mỏ vốn đã được hoàn thiện và đang có hiệu quả cao.

Các nguồn nguyên liệu có nguồn gốc sinh học có nhiều điểm vượt trội hơn so với các nguồn nguyên liệu từ dầu mỏ. Nguồn carbohydrate từ sinh khối thường chứa nhiều nhóm chức hơn nguồn hydrocarbon, do đó giảm đến mức thấp nhất việc phải sử dụng các quá trình oxy hóa tạo nhóm chức, vốn đòi hỏi sử dụng các xúc tác kim loại nặng độc hại. Nhờ vào các hoạt động nông nghiệp, nguồn nguyên liệu cung cấp cho việc chuyển hóa sinh khối luôn được sinh ra liên tục. Mặc dù có nhiều thuận lợi như vậy và đã

được nghiên cứu rất nhiều trong phòng thí nghiệm, cho đến nay hầu như chỉ có furfural (furfuraldehyde, $C_5H_4O_2$) - là hóa chất trung gian quan trọng của công nghiệp hóa học - được sản xuất một cách hiệu quả trên quy mô lớn từ nguồn carbohydrate của sinh khối là chất thải (20). Trong đó, các chất thải từ hoạt động nông nghiệp hay lâm nghiệp được thủy phân ở nhiệt độ cao sẽ chuyển hóa thành furfural. Bên cạnh việc sản xuất furfural, các nhà nghiên cứu vẫn đang nỗ lực để thương mại hóa các kết quả về chuyển hóa sinh khối khác vốn đã đạt được hiệu quả khá tốt trong phòng thí nghiệm.

Tập đoàn hóa chất Cargill Dow sản xuất polylactic acid hiệu Natureworks từ các nguồn nguyên liệu có khả năng tái tạo, ví dụ từ ngô hay củ cải đường (21). Natureworks, công ty con của Cargill Down, là nơi đầu tiên sản xuất các polymer chỉ từ nguồn nguyên liệu có khả năng tái tạo, trong đó chất lượng và giá thành cạnh tranh được với các polymer từ dầu mỏ. Quá trình sản xuất không sử dụng thêm bất cứ dung môi hữu cơ nào, sản phẩm sau cùng có khả năng tự phân hủy sinh học cũng như có thể thu hồi và tái chế dễ dàng. Hiện tại, Cargill Down đang nghiên cứu để hạ thấp giá thành sản phẩm bằng cách sử dụng nguyên liệu cho quá trình sản xuất là chất thải từ hoạt động nông nghiệp hay lâm nghiệp thay cho củ cải đường và ngô. Các sản phẩm chứa polylactic acid từ nguyên liệu có khả năng tái tạo đang có mặt rất nhiều trên thị trường, ví dụ bao bì thực phẩm hay nước giải khát, áo quần ... Và thực tế cho thấy chúng hoàn toàn cạnh tranh được với polylactic acid từ dầu mỏ.

Hemicellulose và cellulose trong sinh khối có thể được thủy phân thành các loại đường khác nhau, sau đó có thể lên men hay tham gia các chuyển hóa hóa học hình thành nhiều sản phẩm khác nhau. Phần lignin có thể được đốt để chuyển hóa thành nhiệt năng và điện năng cung cấp cho quá trình chuyển hóa nói trên. Phần protein từ sinh khối có thể được thu hồi để ứng dụng trong thực phẩm hay làm thức ăn cho gia súc. Phần khoáng chất từ sinh khối cũng có thể được thu hồi và chuyển hóa thành những sản phẩm thương mại khác (H.IV.1) (22). Các nghiên cứu hiện tại đang tập trung vào việc giảm giá thành của quá trình chuyển hóa sinh học sinh khối thành ethanol cũng như các sản phẩm hóa chất khác, nhằm thương mại hóa chúng và cạnh tranh được với các sản phẩm nguồn gốc dầu mỏ. Trong đó, hai yếu tố thường được quan tâm: (i) các điều kiện tiền xử lý và phát triển loại cellulase enzyme tốt hơn để cải tiến tốc độ, hiệu suất và nồng độ, (ii) thiết kế lựa chọn biến tính nguồn sinh khối để tăng năng suất thu ethanol và giảm chi phí xử lý phần đường không sử dụng. Ethanol đang được tập trung nghiên cứu làm nguồn thay thế cho các loại nhiên liệu từ dầu mỏ, do hoạt tính, độ chọn lọc và hiệu quả cao đồng thời không sinh ra khí thải độc hại.



Hình IV.1 Chuyển hóa cellulose, hemicellulose, lignin, protein trong sinh khối thành nhiên liệu, hóa chất, nhiệt năng, điện năng, thực phẩm và thức ăn gia súc

Tuy nhiên cần lưu ý không phải tất cả các nguồn tài nguyên có khả năng tái tạo đều có nguồn gốc từ sinh khối. Thật ra đốt cháy các nhiên liệu hóa thạch đã sinh ra CO_2 , là nguyên liệu cho một số quá trình khác. Ví dụ CO_2 được xem là nguyên liệu thô trong sản xuất một số vật liệu xây dựng. Trong đó, CO_2 từ khí thải được thu hồi, tăng nhiệt độ và tăng áp suất để đạt điều kiện siêu tới hạn (*supercritical*). Lưu chất siêu tới hạn này, kết hợp với các sản phẩm hydrate hóa từ bột nhão cement, hình thành các hợp chất carbonate. Bằng cách kết hợp với CO_2 siêu tới hạn, các vật liệu tấm lợp nhà hay tấm lát tường sẽ có chất lượng tốt hơn (ví dụ bền cơ học hơn, cứng hơn...) so với các sản phẩm được sản xuất theo phương pháp đúc khuôn truyền thống. Phương pháp này, có tên gọi là Supramics, hiện tại đang được áp dụng để chuyển hóa khí thải CO_2 và trở thành vật liệu xây dựng có giá trị. Ngoài ra, CO_2 siêu tới hạn cũng đang được sử dụng để tăng cường lý tính và cơ tính cho Portland cement (23).

IV.2 Tác chất

Các tác chất sử dụng trong các quá trình hóa học thường độc hại, có tính ăn mòn cao, nguy hiểm cho người vận hành. Tác chất an toàn hơn đang được nghiên cứu làm chất thay thế. Trong đó, quá trình oxy hóa đang sử dụng nhiều tác chất thay thế an toàn hơn các tác chất truyền thống. Ví dụ trước đây các hợp chất alcohol được oxy hóa thành hợp chất carbonyl bằng cách sử dụng kim loại nặng như chromium (VI), hình thành nhiều sản phẩm phụ. Tác

già Sheldon và cộng sự đã thiết kế một hệ xúc tác “xanh hơn” để oxy hóa alcohol thành aldehyde và ketone. Trong đó, một loại xúc tác phức ruthenium được sử dụng trong điều kiện không khí thông thường để oxy hóa nhiều loại alcohol. Quá trình này không cần phải sử dụng thêm dung môi hữu cơ độc hại. Ngoài ra, sản phẩm phụ duy nhất của quá trình là nước không độc hại, giảm chi phí tiêu tốn cho quá trình tách và tinh chế sản phẩm (24)

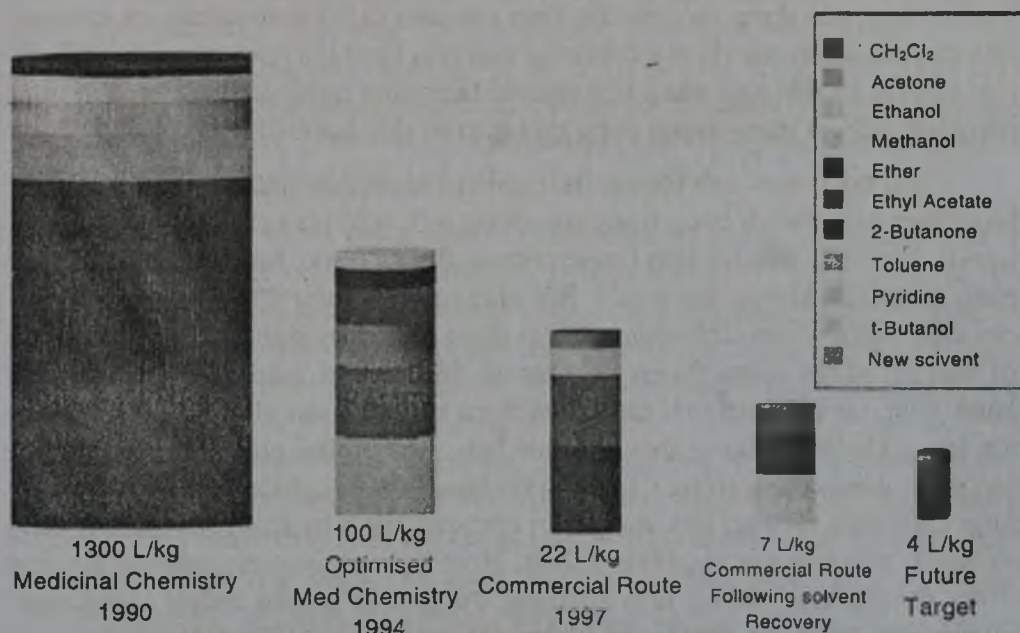
Hydrogen peroxide cũng là một tác nhân oxy hoá khác được cho là “xanh hơn” các tác nhân chứa chlorine truyền thống. Nhóm nghiên cứu Collins đã thiết kế một loạt xúc tác để hoạt hóa hydrogen peroxide trong quá trình tẩy trắng bột giấy. Các hệ xúc tác này có độ chọn lọc cao, rất hiệu quả trong một khoảng pH rộng, quá trình tẩy trắng bột giấy tiêu thụ ít năng lượng hơn, đặc biệt không sinh ra các sản phẩm phụ chứa chlorine độc hại (25). Công nghệ này được ứng dụng trong ngành công nghiệp sản xuất giấy và bột giấy, giúp cho ngành công nghiệp này tiến đến những công nghệ xanh và sạch hơn cho quá trình tách lignin và tẩy trắng bột giấy theo phương pháp hóa học. Việc sử dụng chlorine dioxide để thay thế cho chlorine trong các quá trình tẩy trắng bột giấy đang được áp dụng trong công nghiệp, nhằm hạn chế các sản phẩm phụ là dẫn xuất chlor hóa có khả năng gây ung thư. Tuy nhiên, sử dụng chlorine dioxide vẫn có nhiều điểm bất lợi như lượng tác chất sử dụng còn rất cao, quá trình tiêu tốn nhiều năng lượng, và vẫn còn sinh ra một ít hợp chất chlor hữu cơ. Do đó, các hệ xúc tác của Collins kết hợp với hydrogen peroxide đã mở ra công nghệ tẩy trắng không chlorine cho ngành công nghiệp sản xuất giấy và bột giấy.

Hydrogen peroxide còn được sử dụng làm tác nhân oxy hóa trong các quá trình epoxy hóa alkene. Thông thường, quá trình epoxy hóa alkene sử dụng các tác nhân như oxygen không khí, peroxide hay peracid. Tuy nhiên, các tác nhân epoxy hóa truyền thống này có hạn chế là sinh ra nhiều sản phẩm phụ do oxy hóa quá mức, và một lượng lớn sản phẩm phụ từ peroxide hay peracid được hình thành với mức tương đương với lượng alkene. Rất nhiều nghiên cứu tập trung vào việc thiết kế các hệ xúc tác mới nhằm hoạt hóa hydrogen peroxide cho phản ứng epoxy hóa alkene. Nhóm nghiên cứu của Vartzouma đã thiết kế các ligand dạng shiff base, cố định chúng trên các chất mang silica và sau đó tạo phức với manganese. Hệ xúc tác này kết hợp với hydrogen peroxide hoạt động rất hiệu quả cho phản ứng epoxy hóa alkene với hoạt tính xúc tác cao hơn các hệ truyền thống. Ngoài ra, lượng sản phẩm phụ sinh ra được giảm đáng kể (26).

Một ví dụ khác, nhiều nghiên cứu đang tập trung tìm hóa chất thay thế cho phosgene, một hóa chất có độ độc hại cao được sử dụng rộng rãi trong công nghiệp. Dimethyl carbonate đang được sử dụng cho phản ứng methyl

hoá và carbonyl hóa thay cho methyl halide và phosgene. Đây là tác chất có độc tính thấp hơn phosgene một cách đáng kể, được tổng hợp từ methanol và oxygen hay carbon dioxide mà không cần phải có mặt phosgene. Mặc dù các phản ứng sử dụng dimethyl carbonate đòi hỏi thực hiện ở nhiệt độ và áp suất cao hơn, quá trình an toàn hơn và sinh ra ít sản phẩm phụ hơn so với các quá trình sử dụng phosgene truyền thống. Nhóm nghiên cứu của Distaso đã thực hiện phản ứng carbonmethoxy hóa diamine béo bằng cách sử dụng dimethyl carbonate thay thế cho phosgene với xúc tác $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ trong điều kiện êm dịu. Phản ứng có độ chọn lọc cao (100%), hệ xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng được (27).

IV.3 Dung môi



Hình IV.2 So sánh lượng dung môi hữu cơ cần sử dụng cho quá trình sản xuất 1 kg thuốc Viagra qua các thời kỳ

Dung môi được sử dụng rộng rãi trong ngành công nghiệp hóa chất làm môi trường phản ứng, dùng trong quá trình phân riêng, hoặc làm chất trợ cho một số quá trình. Hầu hết dung môi trong công nghiệp là các chất hữu cơ dễ bay hơi, độc hại cho người vận hành và cho môi trường, dễ gây ra cháy nổ. Các điểm bất lợi này đã thúc đẩy các nghiên cứu nhằm tìm ra những quy trình hạn chế đến mức thấp nhất việc sử dụng dung môi hữu cơ độc hại, cũng như những quy trình sử dụng các dung môi thay thế cho các dung môi hữu cơ truyền thống, trong đó tác động xấu lên môi trường được

hạn chế. Ví dụ vào năm 1990, để sản xuất 1 kg thuốc Viagra cần sử dụng đến 1300 lít dung môi hữu cơ, trong đó dichloromethane chiếm tỷ lệ khá lớn. Đến năm 1994, lượng dung môi này được giảm xuống còn 100 lít cho 1 kg sản phẩm Viagra. Tuy nhiên các dung môi có độc tính cao như dichloromethane và toluene vẫn chiếm tỷ lệ lớn trong tổng lượng dung môi cần thiết. Quy trình sản xuất Viagra thương mại hóa vào năm 1997 đã giảm được tổng lượng dung môi hữu cơ xuống còn 22 lít cho một kg sản phẩm Viagra, trong đó các dung môi có độc tính cao như dichloromethane và toluene đã được hạn chế đến mức thấp nhất. Theo định hướng của Hóa học xanh, việc thu hồi và tái sử dụng dung môi cho quá trình sản xuất Viagra đã được nghiên cứu, và khi áp dụng công nghệ này vào sản xuất, tổng lượng dung môi hữu cơ cần thiết đã giảm xuống còn 7 lít cho một kg sản phẩm Viagra. Trong đó, không còn sử dụng các dung môi có độc tính cao như dichloromethane và toluene. Mặc dù sản phẩm này đã được thương mại hóa từ nhiều năm nay, các nhà sản xuất vẫn đã và đang cố gắng tiếp tục cải tiến công nghệ để hạn chế đến mức thấp nhất việc sử dụng lượng dung môi hữu cơ độc hại (H.IV.2).

Hiện tại ở quy mô phòng thí nghiệm, rất nhiều phản ứng hóa học đã được thực hiện thành công trong các dung môi mới như chất lỏng ion (ionic liquid), lưu chất siêu tới hạn (supercritical fluid), nước, hoặc được thực hiện trong điều kiện không dung môi. Rất nhiều nghiên cứu đã và đang tập trung vào việc nghiên cứu tính chất và ứng dụng của CO₂ siêu tới hạn. CO₂ siêu tới hạn có nhiều điểm thuận lợi như có độ độc hại thấp, không cháy, giá thành thấp, có khả năng tái tạo, dễ tách và tinh chế sản phẩm, và dễ chuyển hóa khí CO₂ thành trạng thái siêu tới hạn. Rất nhiều phản ứng hữu cơ đã thực hiện thành công trong CO₂ siêu tới hạn. Nhóm nghiên cứu Patcas đã sử dụng CO₂ siêu tới hạn làm dung môi cho quá trình hydroformyl hóa alkene với sự có mặt của xúc tác phức cobalt. Hoạt tính của xúc tác trong phản ứng tương đương với trường hợp sử dụng dung môi truyền thống là toluene, ngoài ra độ chọn lọc thành sản phẩm aldehyde trong CO₂ siêu tới hạn cao hơn. Xúc tác phức cobalt hoà tan trong CO₂ siêu tới hạn, tuy nhiên khi hạ thấp nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng sẽ trở nên không tan và tách ra dễ dàng, có khả năng thu hồi và tái sử dụng (28).

Sử dụng CO₂ siêu tới hạn làm dung môi phản ứng đã được triển khai trên quy mô công nghiệp, ví dụ Công ty Thomas Swan của Anh Quốc đã xây dựng nhà máy hydro hóa dây chuyền liên tục trong CO₂ siêu tới hạn. Đó là kết quả của quá trình hợp tác giữa nhóm nghiên cứu sản xuất sạch hơn của trường Đại học Nottingham và Công ty Thomas Swan. Nhà máy bắt đầu hoạt động vào tháng 6 năm 2002, và hóa chất đầu tiên được sản xuất trong điều kiện sử dụng CO₂ siêu tới hạn là trimethylcyclohexanone từ isophorone (29). Hydro hoá isophorone trong điều kiện sử dụng dung môi truyền thống có nhược điểm là

sinh ra nhiều sản phẩm phụ, chủ yếu là do trimethylcyclohexanone tiếp tục bị hydro hóa. Do đó, quá trình tách và tinh chế sản phẩm sẽ trở nên phức tạp và tốn kém hơn nhiều so với trường hợp sử dụng CO_2 siêu tới hạn.

Một loại dung môi khác đang thu hút sự chú ý là chất lỏng ion. Đây được xem là một trong những loại dung môi xanh, vì không bay hơi và do đó ít độc hại và không gây ra cháy nổ khi sử dụng. Số lượng loại chất lỏng ion đang được nghiên cứu được tăng lên, bằng cách thay đổi cấu trúc của cation và anion. Tuy nhiên, khó khăn của việc ứng dụng rộng rãi chất lỏng ion làm dung môi là cần phải có các quy trình điều chế ra chúng một cách hiệu quả và kinh tế. Một vấn đề cần quan tâm khi điều chế chất lỏng ion là phải sử dụng một lượng lớn dung môi hữu cơ thông thường để tinh chế chất lỏng ion, chủ yếu là rửa loại sản phẩm phụ và tác chất dư. Nhiều phương pháp mới điều chế chất lỏng ion đang được phát triển, một trong số đó là việc sử dụng vi sóng (*microwave*) để hỗ trợ quá trình tổng hợp. Bằng cách sử dụng vi sóng, chất lỏng ion điều chế được có độ tinh khiết cao trong thời gian phản ứng ngắn, giảm bớt chi phí tiêu tốn cho quá trình tách và tinh chế so với các phương pháp điều chế thông thường (30).

Nước cũng đã và đang được nghiên cứu sử dụng làm dung môi để thay thế cho một số dung môi hữu cơ truyền thống. Rõ ràng nước là loại dung môi xanh nhất hiện nay: rẻ tiền nhất, ít độc hại nhất, an toàn nhất, trữ lượng nhiều nhất. Một số phản ứng trước đây được thực hiện trong dung môi hữu cơ ngày nay có thể được tiến hành trong nước, nhờ vào một số xúc tác thế hệ mới. Trong một số trường hợp, nước không những làm tăng tốc độ phản ứng mà còn tăng độ chọn lọc cho phản ứng, thậm chí trong trường hợp tác chất không tan hoặc ít tan trong nước. Bên cạnh đó, hàm lượng oxygen trong nước thấp hơn các dung môi hữu cơ khác, tạo điều kiện thuận lợi cho các phản ứng hữu cơ sử dụng các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp, vốn rất nhạy với oxygen. Ví dụ các phản ứng ghép đôi carbon-carbon Heck, một loại phản ứng có ứng dụng rộng rãi trong công nghiệp sản xuất dược phẩm, hóa chất tinh khiết, hay vật liệu chức năng, có thể được thực hiện trong dung môi nước với sự có mặt của xúc tác phức palladium (31).

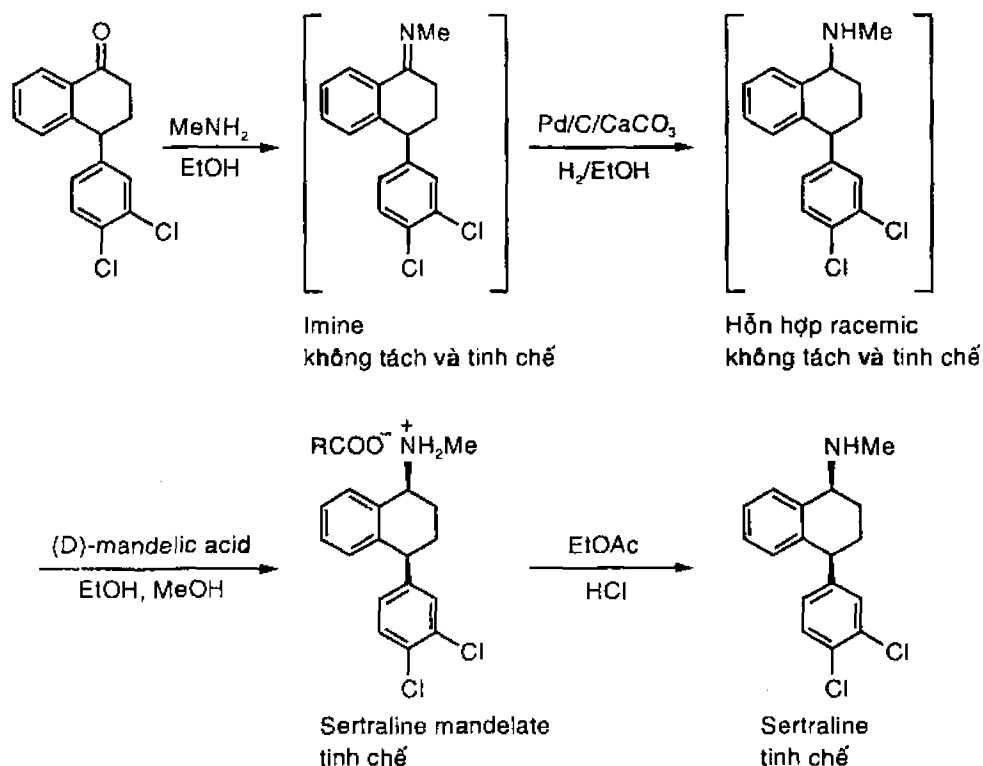
Giải pháp tốt nhất để giảm đến mức thấp nhất những điểm bất lợi do việc sử dụng dung môi mang lại như vấn đề an toàn cho người sử dụng và cho môi trường, chi phí tiêu tốn... là tiến hành các phản ứng trong điều kiện không dung môi. Tuy nhiên không phải tất cả các quá trình đều có thể tiến hành được trong điều kiện không dung môi. Nhiều nghiên cứu về phản ứng không dung môi đã được thực hiện và có kết quả tốt. Bằng cách sử dụng xúc tác aluminum triflate, có thể thực hiện phản ứng acetyl hóa alcohol, phenol, thiophenol bằng anhydride acetic trong điều kiện không có dung môi. Phản ứng

có hiệu suất và độ chọn lọc cao, hạn chế được hiện tượng racemic hóa các alcohol có hoạt tính quang học (32). Quá trình điều chế benzaldehyde từ benzyl alcohol trong điều kiện không sử dụng dung môi với sự có mặt của xúc tác nano vàng đã được thực hiện. Phương pháp điều chế benzaldehyde theo con đường oxy hóa đã giải quyết được việc sử dụng các tác chất chứa chlorine. Xúc tác có hoạt tính và độ chọn lọc cao, có khả năng thu hồi và tái sử dụng (33).

IV.4 Phương pháp và quy trình tổng hợp

Áp dụng các nguyên tắc của hóa học xanh vào phương pháp tổng hợp hữu cơ có thể thu được nhiều phản ứng hay sản phẩm mong muốn hơn cũng như sinh ra ít chất thải hơn và vấn đề an toàn sẽ được cải tiến. Các lợi ích về mặt môi trường có thể được nâng cao, ngay từ việc lựa chọn nguồn nguyên liệu ban đầu cho đến khi sản phẩm được hình thành. Ví dụ tiêu biểu nhất cho thấy việc thiết kế lại quy trình tổng hợp đã mang lại nhiều lợi ích là quá trình sản xuất sertraline, hoạt chất chính trong dược phẩm chống trầm cảm Zoloft. Sử dụng quy trình tổng hợp mới (H.IV.2) đã mang lại nhiều lợi nhuận: hàng năm lượng sản phẩm tăng gấp đôi, loại trừ được việc sử dụng 140 tấn TiCl_4 , 440 tấn chất thải rắn chứa TiO_2 , giảm 150 tấn HCl 35%, giảm 100 tấn NaOH 50%. Thành tựu nổi bật nhất là đã giảm được việc sử dụng bốn loại dung môi khác nhau xuống chỉ còn một dung môi duy nhất là ethanol trong giai đoạn đầu tiên. Quy trình trước đây sử dụng 60 000 L dung môi / 1000 kg sản phẩm sertraline, trong khi quy trình sản xuất được cải tiến chỉ sử dụng 6000 L dung môi / 1000 kg sản phẩm. Quy trình được cải tiến đã được thương mại hóa, có nhiều điểm vượt trội về mặt an toàn cho người vận hành, giảm chi phí năng lượng và chi phí giải quyết chất thải, trong khi tăng gấp đôi sản lượng.

Lĩnh vực sản xuất polymer cũng có một số nghiên cứu cải tiến quy trình sản xuất theo hướng xanh và sạch hơn. Tập đoàn Asahi Kasei đã và đang phát triển quy trình sản xuất polycarbonate dùng trong xe hơi, vật liệu gia dụng, DVDs... theo hướng bền vững hơn. Hiện tại, polycarbonate được sản xuất từ bisphenol-A và một lượng lớn phosgene rất độc hại, đồng thời sử dụng một lượng lớn dung môi methylene chloride. Quy trình sản xuất mới không sử dụng dung môi và phosgene, đã kết hợp bisphenol-A với ethylene oxide và CO_2 , trong đó CO_2 là sản phẩm phụ từ nhà máy sản xuất ethylene oxide. Ngoài ra, quy trình này đã giảm được lượng khí thải xuống khoảng 173 tấn CO_2 / 1000 tấn polycarbonate. Tập đoàn hóa chất Dupont đã sử dụng công nghệ sinh học để sản xuất ra 1,3-propanediol từ tinh bột ngô, đây là monomer của polymer Sorona. Phương pháp này không cần phải sử dụng dung môi hữu cơ độc hại, quá trình được tiến hành ở nhiệt độ gần với nhiệt độ phòng. Trong khi đó, phương pháp truyền thống đòi hỏi quá trình thực hiện ở nhiệt độ cao và áp suất cao, sử dụng xúc tác kim loại nặng độc hại (2).



Hình IV.2 Thiết kế lại quy trình tổng hợp sertraline

V. CÁC VẤN ĐỀ CẦN QUAN TÂM

Ngành công nghiệp hóa chất rõ ràng đã và đang có những đóng góp hết sức to lớn đến việc cải thiện chất lượng đời sống nhân loại. Tuy nhiên, trong một số trường hợp do sự hạn chế về điều kiện trang thiết bị, hoặc do thiếu sự cân nhắc xem xét kỹ lưỡng hay thậm chí có thể do hạn chế về mặt kiến thức, các nhà hóa học cũng như các kỹ sư quá trình đã gây ra những tác hại lớn đối với con người và môi trường sống. Thách thức đối với các nhà hóa học và kỹ sư trong thế kỷ 21 là tiếp tục tiếp nhận những thành quả to lớn về mặt xã hội cũng như về mặt kinh tế do ngành công nghiệp hóa chất mang lại, nhưng không được gây hại cho môi trường sống (hiểu theo nghĩa rộng nhất), cũng như không được gây ra các ảnh hưởng tiêu cực đến các thế hệ tương lai về mọi mặt. Đây chính là các mục tiêu của hóa học xanh và kỹ thuật xanh nhằm hướng đến một sự phát triển bền vững. Tuy nhiên, làm thế nào để đạt được các mục tiêu này là vấn đề cần quan tâm. Câu trả lời rất phức tạp, liên quan đến toàn xã hội, liên quan đến tất cả các khía cạnh của những vấn đề sau đây, và các vấn đề này có sự kết nối chặt chẽ với nhau (34):

- **Công nghệ:** Một số lượng lớn các công nghệ hóa học xanh có giá trị đã và đang được công bố, và số lượng công trình xuất bản về vấn đề này ngày một tăng. Tuy nhiên, công nghệ hóa học xanh đòi hỏi phải phát triển hơn nữa, và quan trọng hơn, phải được thương mại hóa. Các thành công về công nghệ xanh và thân thiện với môi trường ở quy mô phòng thí nghiệm chưa thể bảo đảm rằng chúng sẽ được lựa chọn ở quy mô công nghiệp. Trước mắt cũng như trong tương lai gần, chúng ta có thể thấy được việc giảm đến mức thấp nhất việc sử dụng các dung môi hữu cơ độc hại dễ bay hơi. Việc sử dụng các xúc tác thể hệ mới nhằm tăng độ chọn lọc và hiệu quả cho quá trình cũng như giảm lượng chất thải độc hại đang được áp dụng. Về mặt kỹ thuật, chúng ta sẽ thấy những cuộc cách mạng về thiết kế nhằm giảm nguyên vật liệu và năng lượng tiêu tốn, tăng cường mức độ an toàn cho quá trình. Tuy nhiên về mặt bền vững, cần phải đạt được nhiều tiến bộ vượt bậc trong sự phát triển nguồn năng lượng tái tạo.

- **Giáo dục:** Các nhận thức về mặt môi trường cũng như vai trò của khoa học công nghệ trong việc cải thiện chất lượng môi trường phải được giảng dạy sớm hơn cho học sinh sinh viên. Cần phải thấy rõ vấn đề những gì chúng ta giảng dạy cho học sinh sinh viên hôm nay sẽ quyết định đến mức độ xanh và sạch của sản phẩm quy trình trong tương lai. Các nguyên tắc của hóa học xanh nên được đan xen vào chương trình các môn học một cách hợp lý. Đội ngũ giảng dạy phải được trang bị đủ các dụng cụ, trang thiết bị, nguyên vật liệu ... để có thể kết hợp hóa học xanh vào bài giảng hay chương trình nghiên cứu của mình một cách hiệu quả.

- **Xã hội:** Xã hội nói chung có ảnh hưởng lớn đến việc phát triển kỹ thuật hóa học xanh. Sức tiêu thụ là động lực quan trọng trong việc quyết định loại sản phẩm mà ngành công nghiệp sản xuất ra. Đôi khi các quy trình hay sản phẩm có tính bền vững đi kèm với một cái giá khá cao cả về mặt kinh tế lẫn mặt chất lượng, và chính người tiêu thụ sản phẩm là người ra quyết định về vấn đề này. Ví dụ sự lựa chọn giữa các sản phẩm sơn nước và sơn dung môi hữu cơ.

- **Các nhà quản lý:** Các nhà quản lý cũng có một vai trò trong việc thúc đẩy sự phát triển của kỹ thuật hoá học xanh, đưa ra những chính sách thích hợp nhằm khuyến khích sự phát triển bền vững, cũng như bảo đảm rằng có một sân chơi cạnh tranh lành mạnh. Các nhà quản lý cũng có trách nhiệm trong việc thúc đẩy sự phát triển của các công nghệ xanh và sạch thông qua các cơ chế cấp kinh phí thích hợp.

- **Công nghiệp:** Mục tiêu chính của ngành công nghiệp là lợi nhuận. Tuy nhiên, đang có sự tiến triển về mặt nhận thức về yếu tố quyết định đến sự thành công trong tương lai không chỉ nằm ở một mà ở cả ba vấn đề: kinh tế, môi

trường, xã hội. Các chi phí của việc gây ra những thiệt hại cho môi trường ngày một tăng cao và đang ở mức không thể chấp nhận. Vấn đề này, cùng với sự tăng dần kiến thức về các ảnh hưởng lâu dài của hóa chất lên môi trường, cùng với những tiến bộ của kỹ thuật đã giúp cho việc thay thế các sản phẩm hay quy trình chưa xanh và sạch bằng những sản phẩm hay quy trình bền vững hơn.

Nhìn chung mục tiêu về một xã hội xanh và bền vững không thể đạt được trong một sớm một chiều, mà là một con đường còn dài và chưa chắc chắn. Và rất có thể trên con đường đó chúng ta sẽ có một số sai lầm nhất định, tuy nhiên cần phải nhấn mạnh rằng đó là một con đường cần thiết. Mặc dù khoa học có thể giúp cho việc thực thi các ý tưởng về việc hoàn toàn tránh được các mối nguy hiểm, độc hại, ô nhiễm... xã hội nói chung sẽ quyết định những gì sẽ được chấp nhận, xét về mối tương quan chi phí - lợi nhuận. Như đã trình bày, các ý tưởng hiện đại về hóa học xanh và bền vững chỉ được quan tâm phát triển trong khoảng 20 năm qua, nhưng cần phải thấy rằng một số mục tiêu thật ra đã được quan tâm theo đuổi từ nhiều năm trước. Một ví dụ tiêu biểu là năm 1948, nhà khoa học Hofmann, hiệu trưởng đầu tiên của Trường Hóa học Hoàng Gia Anh (London), đã nhận định: “một nhà máy hóa chất lý tưởng là một nhà máy không có chất thải mà chỉ có sản phẩm, càng có khả năng tận dụng được giá trị của chất thải của nó, nhà máy càng tiến gần đến trạng thái lý tưởng, và lợi nhuận sẽ càng lớn”. Rõ ràng nhận định đó vẫn còn phù hợp với các nguyên tắc của kỹ thuật hóa học xanh hiện nay.

VI. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green chemical syntheses and processes: Introduction*. P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, Eds., Green chemical syntheses and processes (American Chemical Society, Washington D. C., 2000), pp. 1.
2. M. M. Kirchhoff, 'Promoting sustainability through green chemistry', *Resources, Conservation and Recycling*, **44**, 237 (2005).
3. P. T. Anastas, M. M. Kirchhoff, 'Origins, current status, and future challenges of green chemistry', *Accounts of Chemical Research*, **35**, 686 (2002).
4. 'http://www.gscn.net/indexE.html'.
5. 'http://www.rsc.org/Publishing/Journals/gc/index.asp'.
6. J. Sjostrom, 'Green chemistry in perspective - models for GC activities and GC policy and knowledge areas', *Green Chemistry*, **8**, 130 (2006).
7. P. T. Anastas, R. L. Lankey, 'Life cycle assessment and green chemistry', *Green Chemistry*, **2**, 289 (2000).

8. P. T. Anastas, J. Warner, *Green chemistry: theory and practice* (Oxford University Press, 1998), pp. 1.
9. N. Winterton, 'Twelve more green chemistry principles', *Green Chemistry*, **3**, G73 (2001).
10. p. T. Anastas, J. B. Zimmerman, 'Through the 12 principles of green engineering', *Environmental Science and Technology*, **37**, 94A (2003).
11. W. H. Glazer, 'Sustainability engineering and green chemistry', *Environmental Science and Technology*, **34**, 449A (2000).
12. J. Dewulf *et al.*, 'Illustrations towards quantifying the sustainability of technology', *Green chemistry*, **2**, 108 (2000).
13. S. Tang, R. Smith, M. Poliakoff, 'Principles of green chemistry: Productively', *Green chemistry*, **7**, 761 (2005).
14. P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, *Green engineering*. P. T. Anastas, L. G. Heine, T. C. Williamson, Eds. (American Chemical Society, Washington D. C., 2000), pp. 1.
15. B. M. Trost, 'Atom Economy - A Challenge for Organic Synthesis: Homogeneous Catalysis Leads the Way', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **34**, 259 (1995).
16. 'http://en.wikipedia.org/wiki/Fusion_power'.
17. V. Hessel, H. Lowe, 'Organic synthesis with microstructured reactors', *Chemical Engineering and Technology*, **28**, 267 (2005).
18. J. F. Brennecke, 'Green engineering', *Green chemistry*, **6**, 362 (2004).
19. M. K. Kirchhoff, 'Promoting green engineering through green chemistry', *Environmental Science and Technology*, **37**, 5349 (2003).
20. F. W. Lichtenthaler, 'Unsaturated O- and N-Heterocycles from carbohydrate feedstocks', *Accounts of chemical research*, **35**, 728 (2000).
21. '<http://www.natureworkslc.com/About-NatureWorks-LLC.aspx>'.
22. C. E. Wyman, *Research and development needs for a fully sustainable biocommodity industry*. R. L. Lankey, P. T. Anastas, Eds., Advancing sustainability through green chemistry and engineering (American Chemical Society, Washington D. C., 2002), pp. 3146.
23. J. B. Rubin, C. M. V. Taylor, T. Hartmann, P. Paviet-Hartmann, *Enhancing the properties of Portland cements using supercritical carbon dioxide*. J. M. Desimone, W. Tumas, Eds., Green chemistry using liquid and supercritical carbon dioxide (Oxford University Press, Inc., New York, 2003), pp. 241-255.

24. R. A. Sheldon, I. W. C. E. Arends, G.-J. t. Brink, A. Dijksman, 'Green, catalytic oxidations of alcohols ', *Accounts of chemical research*, **35**, 774 (2002).
25. T. J. C. e. al., *Tetramido macrocyclic ligand catalytic oxidant activators in pulp and paper industry*. R. L. Lankey, P. T. Anastas, Eds., *Advancing sustainability through green chemistry and engineering* (American Chemical Society, Washinton D. C., 2002), pp. 47-60.
26. C. Vartzouma, E. Evaggellou, Y. Sanakis, N. Hadjiliadis, M. Louloudi, 'Alkene epoxidation by homogeneous and heterogenised manganese(II) catalysts with hydrogen peroxide', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **263**, 77 (2007).
27. M. D. a. E. Quaranta, 'Highly selective carbamation of aliphatic diamines under mild conditions using $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ as catalyst and dimethyl carbonate as a phosgene substitute ', *Applied Catalysis B: Environmental*, **66**, 72 (2006).
28. F. Patcas, C. Maniut, C. Ionescu, S. Pitter, E. Dinjus, 'Supercritical carbon dioxide as an alternative reaction medium for hydroformylation with integrated catalyst recycling', *Applied Catalysis B: Environmental*, **70**, 630 (2007).
29. P. Licence, J. Ke, M. Sokolova, S. K. Ross, M. Poliakoff, 'Chemical reactions in supercritical carbon dioxide: from laboratory to commercial plant', *Green chemistry*, **5**, 99 (2003).
30. M. Deetlefs, K. R. Seddon, 'Improved preparations of ionic liquids using microwave irradiation', *Green chemistry*, **5**, 181 (2003).
31. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, 'Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon-carbon coupling: a critical overview. Part 1: The Heck reaction', *Tetrahedron*, **61**, 11771 (2005).
32. A. Kamal, M. N. A. Khan, K. S. Reddy, Y. V. V. Srikanth, T. Krishnaji, ' $\text{Al}(\text{OTf})_3$ as a highly efficient catalyst for the rapid acetylation of alcohols, phenols and thiophenols under solvent-free conditions', *Tetrahedron Letters*, **48**, 3813 (2007).
33. V. R. Choudhary, R. Jha, P. Jana, 'Solvent-free selective oxidation of benzyl alcohol by molecular oxygen over uranium oxide supported nano-gold catalyst for the production of chlorine-free benzaldehyde', *Green chemistry*, **9**, 267 (2007).
34. M. Lancaster, *Principles of sustainable and green chemistry*. J. Clark, D. Macquarrie, Eds., *Handbook of green chemistry* (Blackwell Science Ltd, Oxford, 2002), pp. 25.

Chương 1

XÚC TÁC CÓ KHẢ NĂNG THU HỒI VÀ TÁI SỬ DỤNG

1.1 CÁI NHÌN CHUNG DƯỚI GÓC ĐỘ HÓA HỌC XANH

Công nghệ xúc tác đóng vai trò rất quan trọng trong sự phát triển của ngành công nghiệp hóa chất, đóng góp một phần không nhỏ vào tổng sản lượng quốc gia (*GNP – gross national product*). Các quá trình sử dụng xúc tác nằm ở vị trí trung tâm trong các chiến lược hạn chế đến mức tối đa hoặc loại trừ hoàn toàn chất thải. Thật vậy, một trong những mục tiêu chính của các nhà hóa học là sản xuất ra sản phẩm với hiệu suất đạt 100% cũng như độ chọn lọc đạt 100%. Thiết kế và lựa chọn hệ xúc tác thích hợp sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất các sản phẩm hóa chất bằng các quy trình không chất thải. Xúc tác nói chung có mối liên quan mật thiết đến việc thiết kế, phát triển và thực thi các chiến lược của hóa học xanh. Trong thế kỷ 21, chúng ta có thể mong đợi rằng các hoạt động tiến đến một công nghệ hóa học xanh và sạch hơn sẽ tạo nhiều cơ hội cho việc phát triển lĩnh vực xúc tác cũng như các quá trình hóa học có sử dụng xúc tác (1).

Một lĩnh vực của công nghệ xúc tác phát triển nhanh chóng và ngày càng thu hút sự quan tâm của cộng đồng hóa học theo hướng hạn chế tối đa chất thải là sử dụng xúc tác trên chất mang rắn. Mặc dù xúc tác rắn đã và đang được sử dụng rộng rãi trong các quá trình chế biến hóa dầu trên quy mô lớn, phần lớn các công nghệ sản xuất các hóa chất cao cấp, các hóa chất dùng trong công nghiệp được phẩm lại chủ yếu dựa vào xúc tác đồng thể. Trong đó chỉ có một số rất ít các quá trình có sử dụng xúc tác rắn, chủ yếu là trong phản ứng hydrogen hóa. Rất nhiều quá trình sử dụng xúc tác đồng thể như vậy đã được tìm ra và phát triển cách đây gần 100 năm, tuy nhiên chỉ được phát triển theo hướng tăng hiệu suất đến mức tối đa mà bỏ qua ảnh hưởng của việc hình thành các sản phẩm phụ độc hại cũng như hình thành các chất thải gây ô nhiễm môi trường. Một lượng lớn các chất thải độc hại được sinh ra trong quá trình tách và tinh chế sản phẩm cũng thường không được quan tâm khi đánh giá hiệu quả quá trình (2).

Đề giải quyết vấn đề hạn chế chất thải cho các quá trình sử dụng xúc tác, đặc biệt trong các quy trình sản xuất hóa chất cao cấp, hóa chất dùng trong công nghiệp dược phẩm, xúc tác trên chất mang rắn đã được đề nghị sử dụng. Thật vậy, bằng cách sử dụng xúc tác rắn, quá trình tách và tinh chế sản phẩm trở nên dễ dàng hơn so với trường hợp xúc tác đồng thể. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác rắn được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc hay ly tâm đơn giản. Xúc tác sau khi tách ra có khả năng thu hồi và tái sử dụng, và do đó tuổi thọ của xúc tác có khả năng được kéo dài. Điều này thật sự có ý nghĩa lớn khi xúc tác sử dụng dựa trên các kim loại chuyển tiếp quý hiếm có giá thành rất cao – hầu hết các quá trình sản xuất hóa chất cao cấp, hóa chất dùng trong công nghiệp dược phẩm đều có sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp quý hiếm. Bằng cách thu hồi và tái sử dụng xúc tác, lượng chất thải chứa các kim loại nặng độc hại được hạn chế đến mức thấp nhất (3).

Nếu không sử dụng xúc tác trên chất mang rắn, việc tách xúc tác là kim loại chuyển tiếp trong sản xuất hóa chất cao cấp, hóa chất dùng trong công nghiệp dược phẩm thường cần một số quy trình phức tạp, ví dụ sử dụng sắc ký cột. Các xúc tác kim loại chuyển tiếp trong trường hợp này thường khó có thể được thu hồi và tái sử dụng, hoặc phải trải qua một quá trình thu hồi phức tạp tốn kém và không hiệu quả. Quy trình thu hồi xúc tác đồng thể như vậy thường có thể sinh ra một lượng lớn các chất thải khác. Một hạn chế khác của việc sử dụng xúc tác đồng thể trong trường hợp này là các sản phẩm hữu cơ có thể bị nhiễm vết kim loại nặng độc hại. Đây là vấn đề hết sức nghiêm trọng trong sản xuất dược phẩm hay các hóa chất cao cấp, vốn đòi hỏi sản phẩm phải đạt các chỉ tiêu tinh khiết một cách nghiêm ngặt. Bằng cách sử dụng xúc tác trên chất mang rắn, có thể hạn chế đến mức thấp nhất việc sản phẩm bị nhiễm vết kim loại nặng nói trên (4). Trong nhiều trường hợp, chi phí dành cho quá trình tách và tinh chế làm tăng chi phí tổng cộng của quá trình một cách đáng kể.

Ngày nay, có rất nhiều loại chất mang khác nhau được tìm ra nhằm cố định các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp, và nhiều loại xúc tác rắn tương ứng đã chứng tỏ được ưu điểm của chúng. Tuy nhiên, cần phải nhận rằng các xúc tác trên chất mang rắn cũng có những mặt hạn chế vốn có của chúng. Do vấn đề truyền khối không chế, xúc tác phức trên chất mang rắn thường có hoạt tính cũng như độ chọn lọc thấp hơn so với các xúc tác đồng thể tương ứng. Cấu trúc cứng nhắc của chất mang đã làm cho các tâm xúc tác không còn linh động như trường hợp xúc tác hòa tan trong dung dịch, và do đó tác chất trở nên khó tiếp cận hơn. Ngoài ra, ở một số xúc tác trên chất mang rắn xảy ra hiện tượng hòa tan xúc tác (*leaching*), trong đó các kim loại xúc tác có thể tan vào dung dịch phản ứng. Trong một số trường hợp, chính lượng kim loại hoặc phức kim loại hòa tan này đã đóng góp đáng kể vào hoạt tính xúc tác của hệ (5).

Trong chương này sẽ tập trung giới thiệu một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về các xúc tác phức cố định trên các loại chất mang rắn khác nhau. Trong đó, chủ yếu giới thiệu lần lượt các loại: (i) xúc tác phức cố định trên chất mang polymer không tan và polymer hòa tan, và (ii) xúc tác phức cố định trên chất mang silica, là những loại xúc tác đã được nghiên cứu theo định hướng hóa học xanh. Mặc dù có rất nhiều loại phản ứng hữu cơ khác nhau có thể sử dụng xúc tác phức trên chất mang rắn, ở đây sẽ tập trung giới thiệu các loại phản ứng trong tổng hợp hữu cơ đang được các nhà hóa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu, các loại phản ứng chưa được trình bày hay giới thiệu chi tiết trong các giáo trình ‘Hóa hữu cơ’ cơ bản. Ví dụ các phản ứng ghép đôi carbon – carbon xây dựng bộ khung carbon phức tạp từ những phân tử đơn giản, các phản ứng oxy hóa hay phản ứng khử chọn lọc quang học, và một số phản ứng cần quan tâm khác.

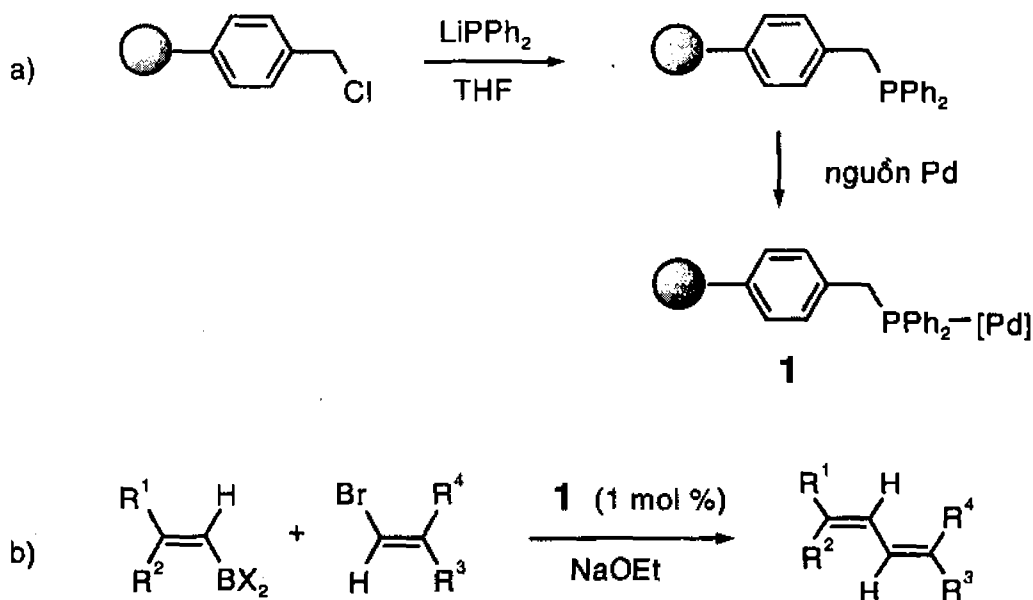
1.2 XÚC TÁC PHỨC TRÊN CHẤT MANG POLYMER RẮN

1.2.1 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu

Các phản ứng xây dựng bộ khung carbon từ những phân tử đơn giản nhờ vào các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp đã và đang thu hút sự quan tâm của cộng đồng các nhà khoa học trong nhiều năm qua, được ứng dụng rộng rãi trong ngành sản xuất các hóa chất cao cấp cũng như các vật liệu kỹ thuật có tính năng cao. Phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon thường sử dụng xúc tác kim loại chuyển tiếp ở dạng đồng thể hoặc dị thể, trong đó xúc tác dị thể đang được quan tâm do vấn đề tách và tinh chế sản phẩm dễ dàng hơn, cũng như xúc tác dị thể sẽ có khả năng thu hồi và tái sử dụng tốt hơn. Ngày nay, người ta vẫn phải sử dụng các xúc tác phức đắt tiền cho các phản ứng này, và các nhà khoa học vẫn đang nghiên cứu với mục đích sẽ tìm ra một loại xúc tác tốt nhất cho các quá trình xây dựng bộ khung carbon từ những phân tử đơn giản. Tuy nhiên, một loại xúc tác lý tưởng cho các phản ứng này vẫn còn đang ở phía trước.

Một trong các nghiên cứu đầu tiên về xúc tác trên chất mang polymer cho phản ứng ghép đôi carbon-carbon được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Jang và cộng sự (6). Trong đó, xúc tác phức palladium cố định trên chất mang nhựa Merrifield (*chloromethylstyrene-styrene-divinylbenzene copolymer*) được sử dụng cho phản ứng ghép đôi Suzuki giữa một số hợp chất organoborane với các dẫn xuất alkenyl bromide, iodobenzene và aryltriflate. Nhựa Merrifield là một trong những loại polymer trên cơ sở polystyrene (PS) thông dụng đã và đang được sử dụng làm chất mang xúc tác, hoặc trong kỹ thuật tổng hợp hữu cơ trên pha rắn.

Xúc tác này được tổng hợp trên cơ sở phức palladium với phosphine, theo quy trình hai giai đoạn: (i) phản ứng giữa nhóm $-\text{CH}_2\text{Cl}$ với LiPPh_2 trong dung môi tetrahydrofuran (THF) hình thành ligand chứa phosphine cố định trên polymer, (ii) phản ứng tạo phức giữa palladium và phosphine hình thành xúc tác **1** (H.1.1a).



Hình 1.1 Điều chế xúc tác phức palladium trên chất mang polymer **1** (a) và sử dụng xúc tác **1** trong phản ứng Suzuki (b)

Phản ứng ghép đôi Suzuki được thực hiện với sự có mặt của base NaOEt và 1 mol% Pd so với lượng dẫn xuất bromide (H.1.1b). Xúc tác **1** có hoạt tính cao trong phản ứng ghép đôi, tương tự như dạng xúc tác đồng thể tương ứng là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Trong một số trường hợp, xúc tác **1** thậm chí cho hoạt tính cao hơn $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy xúc tác **1** có thể tái sử dụng 10 lần mà hoạt tính xúc tác không giảm đáng kể, chứng tỏ chỉ cần một lượng nhỏ xúc tác có thể điều chế được một lượng sản phẩm lớn hơn so với trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể - vốn rất khó thu hồi và tái sử dụng. Phản ứng Suzuki nói trên với các tác chất khác nhau cho hiệu suất khoảng 81 – 96%, được trình bày ở bảng 1.1.

Bảng 1.1 Hiệu suất phản ứng Suzuki giữa organoborane và 1-alkenyl bromide sử dụng xúc tác 1

STT	R ¹	R ²	X	R ³	R ⁴	Hiệu suất (%)
1	Ph	H	BDOB ^a	H	Ph	96
2	Bu	H	BDOB	Ph	H	91
3	Bu	H	BDOB	H	Ph	94
4	Bu	H	BDOB	Hex	H	89
5	Ph	H	BDOB	Me	Me	81

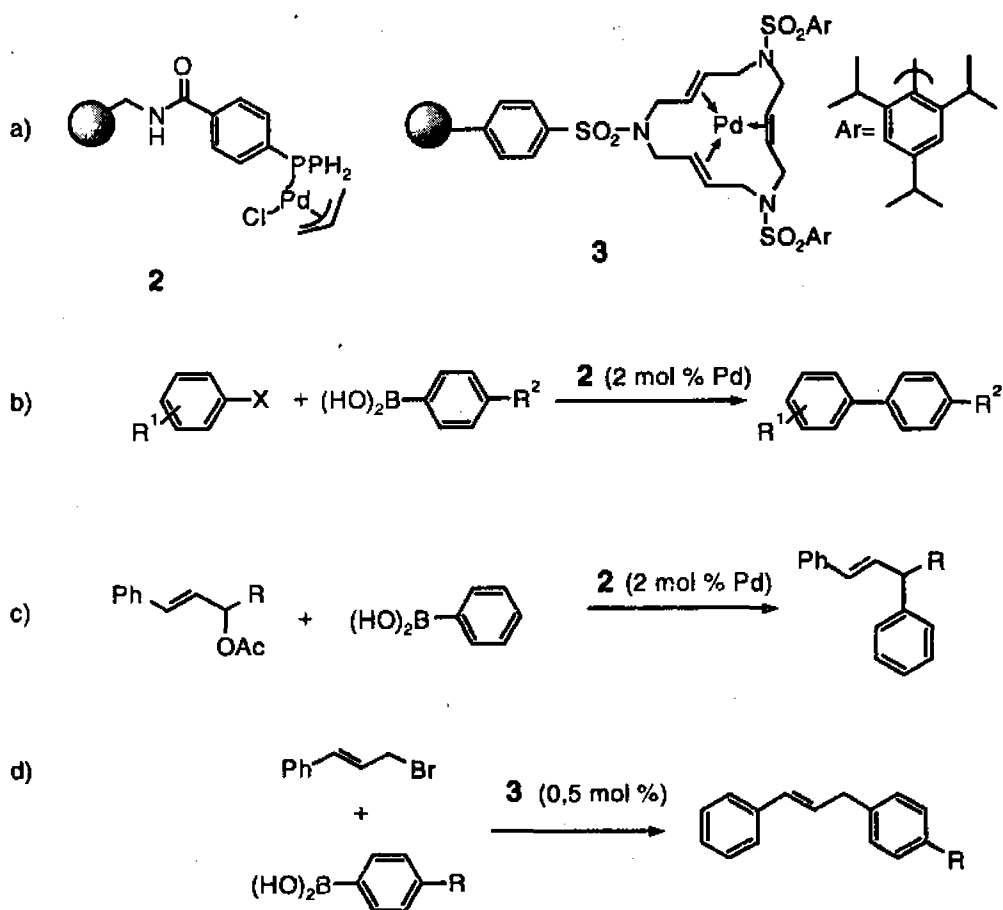
^a BDOB: benzodioxaborole

Sau đó, tác giả Le Derian và cộng sự tiếp tục nghiên cứu phản ứng Suzuki trên xúc tác 1 nói trên và đã chứng minh rằng bản chất nguồn palladium sử dụng để điều chế xúc tác trong quy trình ở hình 1.1 có ảnh hưởng đáng kể lên hoạt tính của xúc tác (7). Phản ứng Suzuki được thực hiện giữa các tác chất phenylboronic acid ($C_6H_5B(OH)_2$) và 4-bromopyridine. Nhiều phức hoặc muối palladium được sử dụng, trong đó $Pd(PPh_3)_4$ cho kết quả tốt nhất, ngay cả ở hàm lượng xúc tác thấp khoảng 0,1% cũng cho hiệu suất 90% (bảng 1.2). Trong khi đó, xúc tác điều chế từ nguồn $PdCl_2$ có hoạt tính kém hơn nhiều, chỉ cho hiệu suất 72% ở hàm lượng xúc tác cao hơn nhiều lần (13,5%). Các nghiên cứu còn cho thấy sau mỗi phản ứng, xúc tác có thể thu hồi và tái sử dụng ít nhất khoảng 5 lần, nhưng hàm lượng palladium còn lại trên polymer giảm dần, mất mát khoảng 0,60 – 0,65% sau mỗi lần sử dụng so với lượng palladium tổng cộng có trong xúc tác ban đầu.

Bảng 1.2 Ảnh hưởng của nguồn palladium lên hoạt tính của xúc tác 1 trong phản ứng Suzuki giữa phenylboronic acid và 4-bromopyridine

STT	Nguồn Pd	% mol Pd	Hiệu suất (%)
1	$Pd(PPh_3)_4$	3	91
2	$Pd(PPh_3)_4$	0,1	90
3	$PdCl_2$	13,5	72
4	$Pd(CN)_2Cl_2$	4,4	85
5	$Pd(dba)_2$	1,0	90
6	Na_2PdCl_4	1,0	87

Cũng thực hiện nghiên cứu trên phản ứng ghép đôi Suzuki, tác giả Uozumi và cộng sự đã nghiên cứu điều chế một số xúc tác phức palladium cố định trên copolymer giữa polystyrene và polyethylene glycol (xúc tác **2**, **3** H.1.2a) (8, 9). Xúc tác **2** được hình thành trên cơ sở quá trình tạo phức giữa phosphine và palladium. Xúc tác **3** được hình thành trên cơ sở quá trình tạo phức giữa các alkene và palladium. Trong đó xúc tác **2** được sử dụng cho phản ứng ghép đôi giữa một dãy các dẫn xuất aryl halide và arylboronic acid (H.1.2b), cho hiệu suất từ 70 – 90% (bảng 1.3). Khi có mặt xúc tác **2**, phản ứng ghép đôi có thể xảy ra ở nhiệt độ thường (25°C). Trong khi đó các xúc tác palladium đồng thể đòi hỏi nhiệt độ phản ứng cao hơn đáng kể, thường khoảng trên 80°C. Nguyên nhân của sự khác biệt về hoạt tính giữa xúc tác đồng thể và xúc tác rắn trong trường hợp này vẫn chưa được giải thích rõ ràng.



Hình 1.2 Xúc tác phức palladium trên chất mang polymer **2**, **3** (a), phản Suzuki của aryl halide sử dụng xúc tác **2** (b), phản ứng Suzuki của dẫn xuất allyl acetate sử dụng xúc tác **2** (c) và phản ứng Suzuki của cinnamyl bromide sử dụng xúc tác **3** (d)

Bảng 1.3 Hiệu suất phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất aryl halide và arylboronic acid sử dụng xúc tác 2

STT	R ¹	X	R ²	Hiệu suất (%)
1	C ₆ H ₅	I	H	88
2	C ₆ H ₅	I	Me	91
3	C ₆ H ₅	I	OMe	72
4	C ₆ H ₅	Br	H	77
5	C ₆ H ₅	Br	Me	82
6	C ₆ H ₅	Br	OMe	70
7	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	I	Me	80
8	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄	I	Me	79

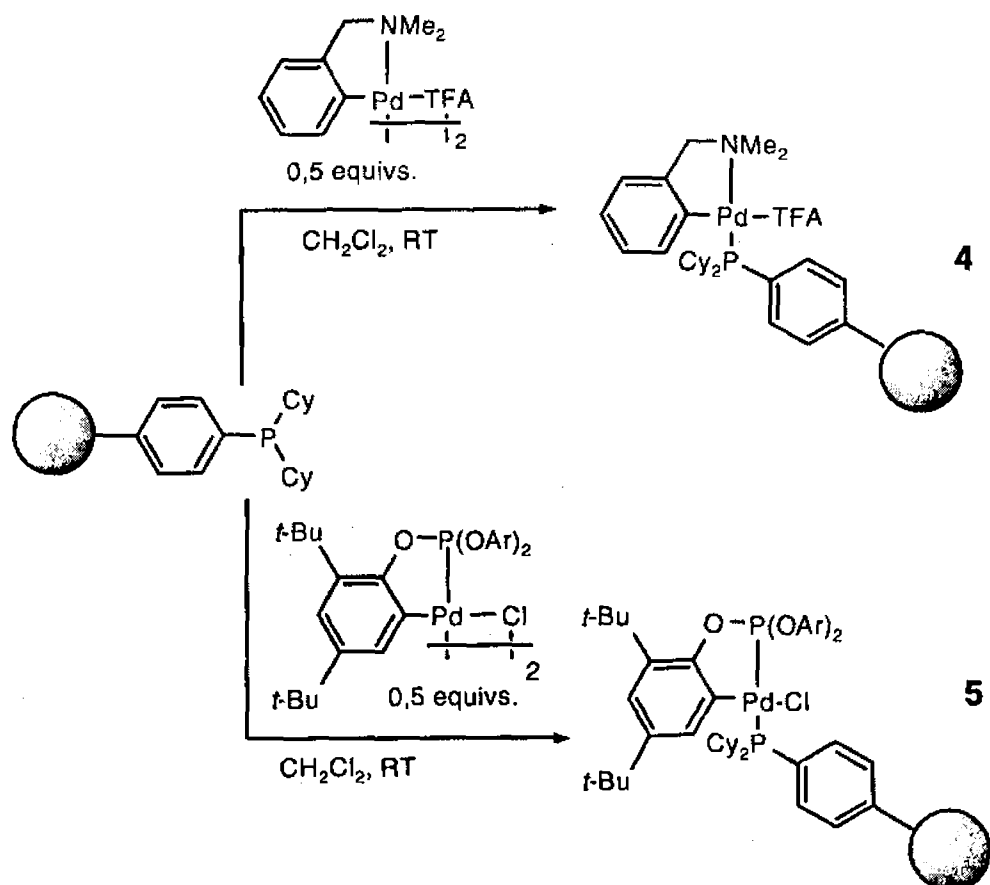
Xúc tác 2 còn được khảo sát hoạt tính trong phản ứng ghép đôi giữa các dẫn xuất allyl acetate và phenylboronic acid trong dung môi chứa nhiều nước (H.1.2c). Phản ứng cho hiệu suất khá cao (85 – 99%) (bảng 1.4). Phản ứng sử dụng xúc tác 2 cho hiệu suất cao hơn đáng kể so với các xúc tác phức đồng thể thường sử dụng trước đây như phức giữa palladium và TPPTS hay phức Pd(PPh₃)₄. Các xúc tác đồng thể này cho hiệu suất phản ứng chỉ vào khoảng 14 – 15%, xúc tác 2 trong cùng điều kiện cho hiệu suất 99%. Cần lưu ý rằng các xúc tác đồng thể này vẫn có khả năng cho phản ứng với hiệu suất cao tương tự xúc tác 2, tuy nhiên hàm lượng xúc tác sử dụng cao hơn nhiều lần. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy xúc tác 2 có khả năng tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng phương pháp lọc đơn giản, có khả năng tái sử dụng mà hoạt tính không giảm đáng kể. Nhóm tác giả nói trên còn sử dụng xúc tác 3 (H.1.2b) trong phản ứng ghép đôi giữa cinnamyl bromide và các arylboronic acid (H.1.2d). Xúc tác cho mỗi phản ứng được thu hồi và tái sử dụng 5 lần. Ở lần tái sử dụng thứ 5, hiệu suất giảm khoảng 15% (khoảng từ 95% xuống 80%) so với xúc tác mới.

Bảng 1.4 Hiệu suất phản ứng ghép đôi giữa các dẫn xuất allyl acetate với phenylboronic acid sử dụng xúc tác 2

STT	R	Xúc tác	Hiệu suất (%)
1	H	2	99
2	Me	2	99
3	Me	Pd/TPPTS ^a	15
4	Me	Pd(PPh ₃) ₄	14
5	Et	2	90
6	Hex	2	85

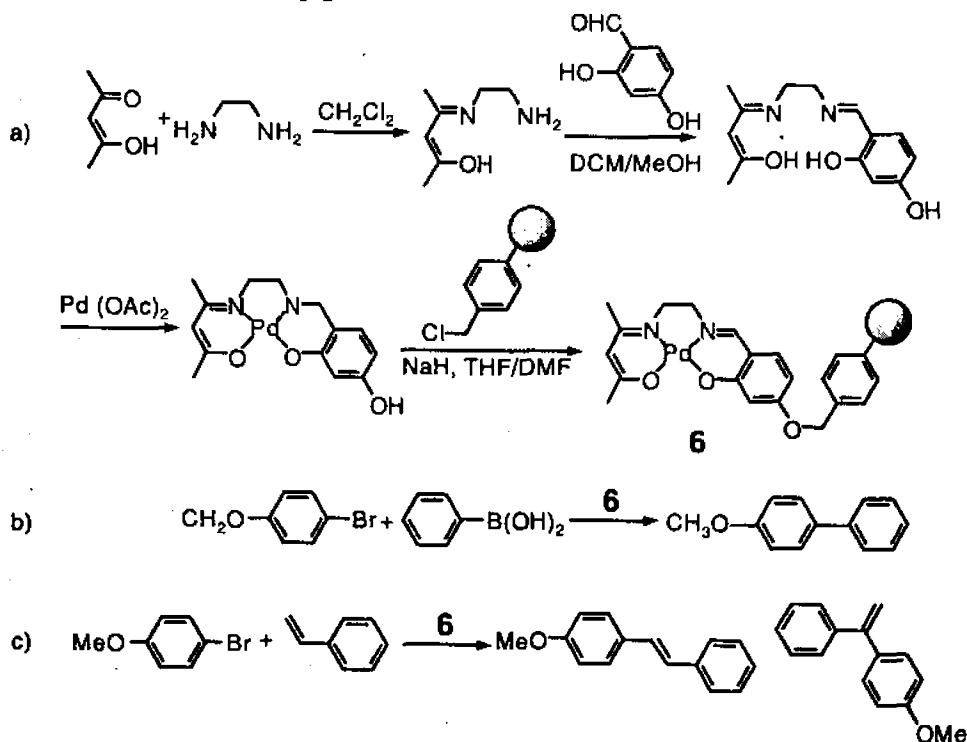
^a điều chế từ phản ứng giữa di-(*μ*-chloro)bis-(η -3-allyl)dipalladium (II) và phosphine

Nhóm nghiên cứu của tác giả Bedford và cộng sự đã sử dụng một loại polystyrene thương mại có mang nhóm chức dicyclohexyl(phenyl)phosphine để điều chế xúc tác palladium họ palladacycle (xúc tác **4** và **5** H.1.3) (10). Sau khi quá trình điều chế xúc tác kết thúc, kết quả phân tích nguyên tố cho thấy chỉ có khoảng 55 – 57% phosphine có mặt trên chất mang tạo phức được với palladium. Xúc tác palladacycle **4** và **5** sau đó được sử dụng cho phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất aryl chloride với các hợp chất areneboronic acid. Cần lưu ý trong phản ứng Suzuki cũng như các phản ứng ghép đôi carbon-carbon nói chung, các dẫn xuất chloride thường rất kém hoạt động và phản ứng ghép đôi cho hiệu suất thấp hơn nhiều so với các dẫn xuất bromide. Palladacycle là một trong những xúc tác có khả năng thúc đẩy phản ứng ghép đôi của các dẫn xuất chloride. Xúc tác **4** và **5** nói trên có hoạt tính cao trong phản ứng Suzuki. Tuy nhiên, hoạt tính xúc tác giảm nhiều sau khi sử dụng, hạn chế khả năng tái sử dụng xúc tác. Mặc dù vậy, hàm lượng palladium có mặt trong sản phẩm thô khá thấp, khoảng 12ppm, và xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng.



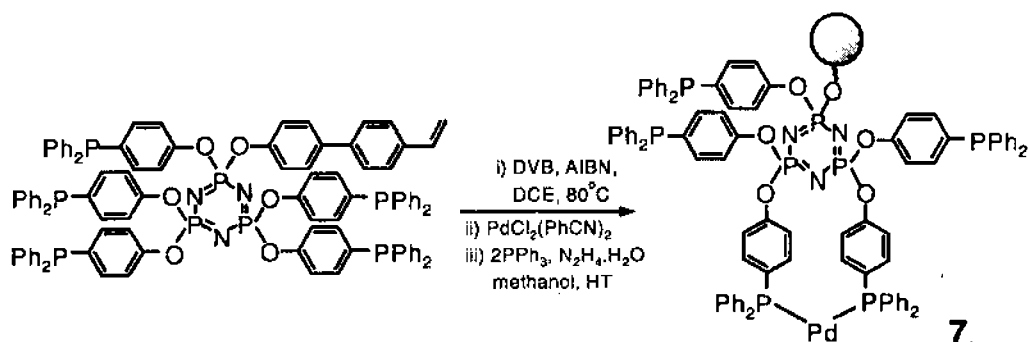
Hình 1.3 Điều chế xúc tác palladacycle trên chất mang polymer **4** và **5**

Bên cạnh các hệ xúc tác phức trên cơ sở phosphine nói trên, các loại xúc tác phức trên chất mang polymer khác cho phản ứng Suzuki cũng được nghiên cứu trong những năm gần đây. Tác giả Styring và cộng sự đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Suzuki giữa 4-bromoanisole và phenylboronic acid sử dụng 0,5 mol% xúc tác phức palladium họ salen cố định trên nhựa Merrifield (xúc tác **6** H.1.4) (11). Hệ ligand được hình thành trên cơ sở phản ứng giữa một hợp chất diamine với hai dẫn xuất carbonyl có chứa các nhóm -OH. Phức salen được cố định lên chất mang nhờ phản ứng tổng hợp ether theo phương pháp Williamson giữa một dẫn xuất benzyl chloride và phenolate. Phản ứng ghép đôi Suzuki sử dụng xúc tác **6** có độ chuyển hóa cao hơn xúc tác đồng thể tương ứng, chứng tỏ chất mang polymer đã giúp ổn định xúc tác palladium, tuy nhiên cơ chế quá trình này vẫn chưa được giải thích. Xúc tác **6** còn được sử dụng cho phản ứng ghép đôi Heck giữa 4-bromoanisole và styren (H.1.4c), với độ chuyển hóa đạt được 100% ở hàm lượng xúc tác 0,1 mol% palladium. Kết quả phân tích hàm lượng palladium trong dung dịch phản ứng cho thấy sau mỗi phản ứng, xúc tác mất khoảng dưới 1% palladium so với lượng palladium tổng cộng ban đầu. Xúc tác có thể thu hồi và tái sử dụng nhiều lần trong cả phản ứng Suzuki và phản ứng Heck mà hoạt tính không giảm nhiều.

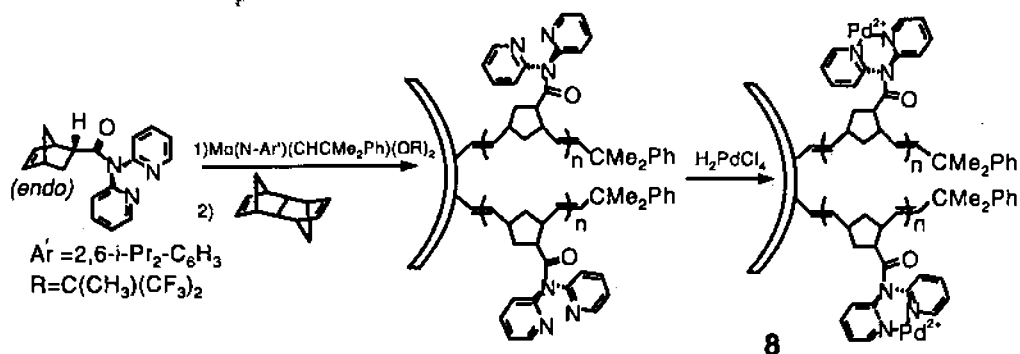


Hình 1.4 Điều chế xúc tác phức palladium họ salen cố định trên polymer **6** (a), phản ứng Suzuki sử dụng xúc tác **6** (b), và phản ứng Heck sử dụng xúc tác **6** (c)

Nhóm nghiên cứu của tác giả Chandrasekhar đã điều chế xúc tác phức palladium (0) với phosphine cố định trên polymer có chứa cyclophosphazene (xúc tác 7 H.1.5) (12). Xúc tác được điều chế từ quy trình ba giai đoạn (i) trùng hợp monomer chứa cyclophosphazene thành polymer theo cơ chế gốc tự do với sự có mặt của chất khơi mào AIBN, (ii) tạo phức với $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$, (iii) khử xúc tác thành dạng palladium (0). Nhiều nghiên cứu trước đây đã cho rằng palladium (0) mới thật sự có hoạt tính xúc tác, các dạng phức palladium (II) phải được khử về dạng palladium (0) trước khi tham gia phản ứng. Xúc tác 7 được sử dụng cho phản ứng Heck giữa các dẫn xuất iodoarene và olefin, hầu hết các phản ứng cho hiệu suất cao. Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng phương pháp lọc, và được tái sử dụng nhiều lần cho phản ứng. Phân tích hàm lượng palladium còn lại trong xúc tác sau phản ứng cho thấy lượng palladium gần như không thay đổi so với lượng palladium có mặt trong xúc tác mới ban đầu.

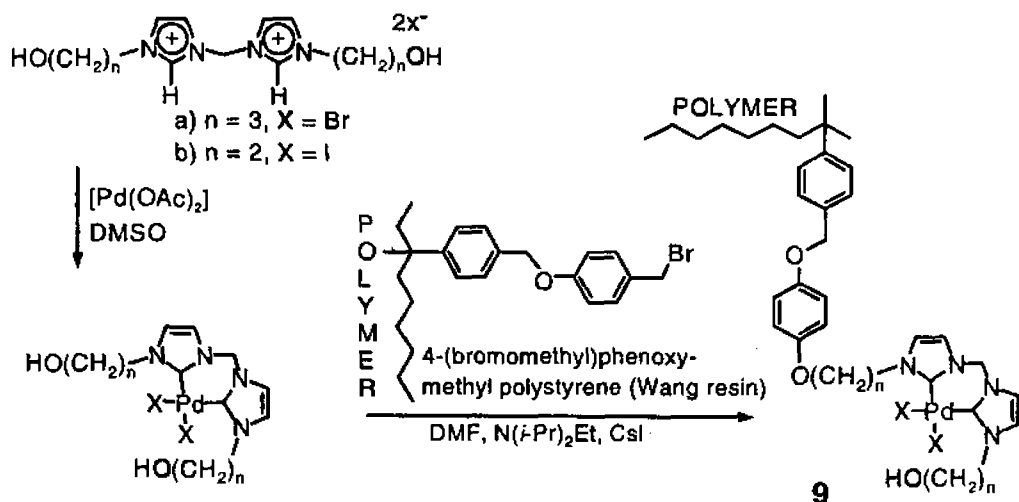


Hình 1.5 Điều chế xúc tác phức palladium trên cơ sở cyclophosphazene 7



Hình 1.6 Điều chế xúc tác phức palladium trên cơ sở dichloropalladium di(pyrid-2-yl)amide cố định trên polymer 8

Cũng nghiên cứu xúc tác phức trên chất mang rắn cho các phản ứng ghép đôi, tác giả Buchmeiser đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức palladium trên cơ sở dichloropalladium di(pyrid-2-yl)amide cố định trên polymer (xúc tác **8** H.1.6) (13). Xúc tác được điều chế dựa trên phản ứng đồng trùng hợp mở vòng trên cơ sở norborn-2-ene-5-(*N,N*-di(pyrid-2-yl))carbamide. Sản phẩm polymer sau đó được xử lý với dung dịch H_2PdCl_2 , hình thành xúc tác palladium (II) cố định trên polymer. Kết quả phân tích cho thấy chỉ khoảng 35% ligand có mặt trên chất mang tạo phức với palladium, 65% ligand tồn tại ở dạng tự do. Xúc tác **8** có hoạt tính cao trong phản ứng Heck của các dẫn xuất aryl iodide, bromide và cả chloride với ester của acrylic acid, hiệu suất phản ứng thu được khoảng 94 – 99%. Phản ứng của dẫn xuất aryl chloride có tốc độ chậm nhất so với trường hợp dẫn xuất aryl bromide và iodide, tuy nhiên có thể được tăng tốc bằng phụ gia tetrabutylammonium bromide. Xúc tác **8** có thể được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính không giảm. Do chỉ có khoảng 35% ligand tạo phức với palladium, nếu trong quá trình phản ứng palladium hòa tan vào dung dịch (nếu có) cũng sẽ bị dễ dàng giữ lại bởi 65% ligand tự do. Đó là một trong những nguyên nhân làm xúc tác không mất hoạt tính sau khi được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần.

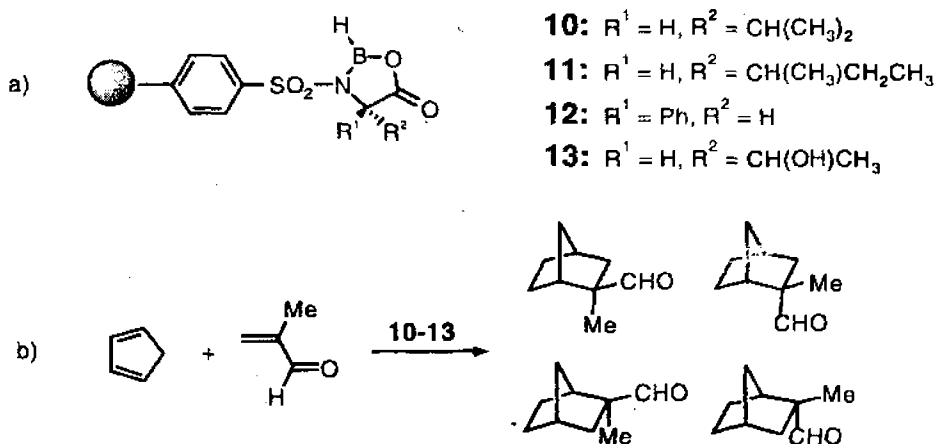


Hình 1.7 Điều chế xúc tác phức palladium họ carbene cố định trên nhựa Wang **9**

Nhóm nghiên cứu của tác giả Herrmann đã điều chế xúc tác phức palladium họ carbene cố định trên chất mang là nhựa Wang (một loại polystyrene có chứa các nhóm 4-benzyloxybenzyl bromide) nhờ vào liên kết ether (xúc tác **9** H.1.7) (14). Kết quả phân tích cho thấy chỉ có khoảng 6 – 7% nhóm bromide trên chất mang tham gia phản ứng ether hóa hình thành

liên kết hóa học với phức palladium. Xúc tác **9** được sử dụng một cách hiệu quả cho phản ứng Heck của các dẫn xuất aryl bromide với styrene hoặc *n*-butyl acrylate ở hàm lượng xúc tác rất thấp, chỉ vào khoảng 0,02 – 0,15 mol%. Độ chọn lọc cũng như hiệu suất của phản ứng Heck sử dụng xúc tác **9** gần như tương tự trường hợp phản ứng sử dụng xúc tác phức đồng thể tương ứng. Tuy nhiên phản ứng Heck của dẫn xuất aryl chloride chỉ xảy ra với xúc tác phức đồng thể, với sự có mặt của phụ gia tetrabutylammonium bromide, tương tự như xúc tác **8** nói trên. Xúc tác **9** hầu như không có hoạt tính đối với các dẫn xuất aryl chloride kể cả trường hợp có sử dụng phụ gia tetrabutylammonium bromide, chứng tỏ chất mang polymer có ảnh hưởng lên hoạt tính xúc tác. Xúc tác **9** có thể thu hồi và tái sử dụng khoảng 15 lần mà hoạt tính không giảm một cách đáng kể.

Bên cạnh các phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki, một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon quan trọng khác có sử dụng xúc tác phức trên chất mang polymer là các phản ứng đóng vòng Diels-Alder. Trong đó, các phản ứng Diels-Alder hình thành các hợp chất có hoạt tính quang học đã và đang được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu do sản phẩm của các phản ứng này có giá trị sử dụng cao. Nhiều loại xúc tác phức đồng thể có hoạt tính cũng như độ chọn lọc quang học cao cho các phản ứng này, tuy nhiên việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác đồng thể như vậy còn rất hạn chế. Vì vậy, nhiều nhóm nghiên cứu đã tiến hành cố định các xúc tác phức lên các chất mang rắn sử dụng cho các phản ứng đóng vòng Diels-Alder, nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác cũng như hạn chế lượng chất thải độc hại chứa các loại xúc tác này.



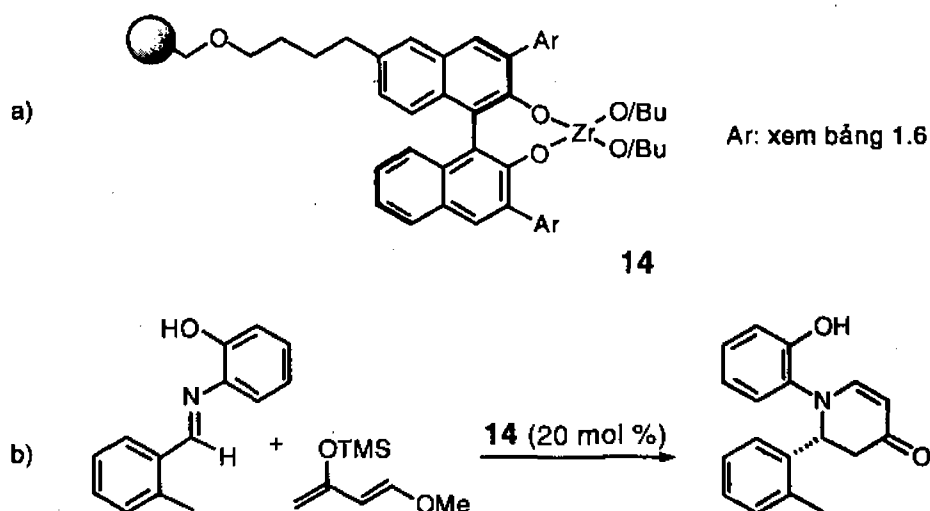
Hình 1.8 Điều chế các xúc tác họ oxazaborolidinone cố định trên polystyrene **10 – 13** (a) và phản ứng Diels-Alder giữa cyclopentadiene với methacrolein (b)

Bảng 1.5 Hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng giữa cyclopentadiene và methacrolein

STT	Xúc tác	Hiệu suất (%)	Endo:exo	ee (%)
1	10	87	< 1:99	65
2	10 (thu hồi)	93	< 1:99	65
3	11	99	3:97	49
4	12	99	4:96	49
5	13	65	8:92	10

Một trong các nghiên cứu đầu tiên về xúc tác phức trên chất mang polymer cho phản ứng đóng vòng Diels-Alder được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Itsuno (15). Trong đó, các xúc tác họ oxazaborolidinone đã được cố định trên polystyrene theo phương pháp đồng trùng hợp các monomer chứa tâm xúc tác, hoặc theo phương pháp gắn các xúc tác lên các nhóm chức có sẵn trên polymer (xúc tác **10** – **13** H.1.8a). Các xúc tác này được điều chế lần lượt dựa trên cơ sở các amino acid như *L*-valine, *L*-isoleucine, *D*-phenylglycine, và *L*-threonine. Phản ứng đóng vòng Diels-Alder sử dụng các xúc tác **10** – **13** được nghiên cứu là phản ứng giữa cyclopentadiene và methacrolein (H.1.8b). Phản ứng hầu như không xảy ra khi không sử dụng xúc tác, và khi có mặt các xúc tác **10** – **13**, phản ứng xảy ra dễ dàng ở nhiệt độ -78 °C. Trong đó xúc tác **10** cho kết quả tốt nhất với hiệu suất 87% và độ chọn lọc trên 99% sản phẩm exo cũng như độ chọn lọc quang học khoảng 65% (ee). Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng mà hoạt tính xúc tác không giảm so với xúc tác mới (bảng 1.5).

Nhóm nghiên cứu của tác giả Kobayashi sau đó đã công bố lần đầu tiên phản ứng aza-Diels-Alder sử dụng xúc tác phức zirconium-binaphthol cố định trên chất mang polymer (xúc tác **14** H.1.9a) (16). Phản ứng có hiệu suất và độ chọn lọc cao, tuy nhiên hàm lượng xúc tác sử dụng khá cao, khoảng 10 – 20%. Kết quả nghiên cứu cho thấy cấu tạo của nhóm aryl trong xúc tác **14** có ảnh hưởng lớn đến hiệu suất cũng như độ chọn lọc của phản ứng (bảng 1.6). Khi Ar trong xúc tác **14** là nhóm *tert*-butylphenyl, phản ứng có độ chọn lọc thấp (48% ee), khi Ar là các nhóm như 3,5-xylyl, 4-biphenyl, 4-fluorophenyl, 3-trifluoromethylphenyl phản ứng cho độ chọn lọc cao hơn, khoảng trên 80% ee. Khi Ar là các nhóm khác, phản ứng cho độ chọn lọc thấp hơn. Trong tất cả các trường hợp được khảo sát, các nhóm 4-fluorophenyl và 3-trifluoromethylphenyl cho kết quả tốt nhất, xét trên cả hiệu suất và độ chọn lọc. Vì vậy, xúc tác **14** với Ar là nhóm 3-trifluoromethylphenyl được nghiên cứu khả năng thu hồi và tái sử dụng. Kết quả cho thấy xúc tác sau khi sử dụng ba lần được thu hồi vẫn có hoạt tính và độ chọn lọc tương tự như xúc tác mới.

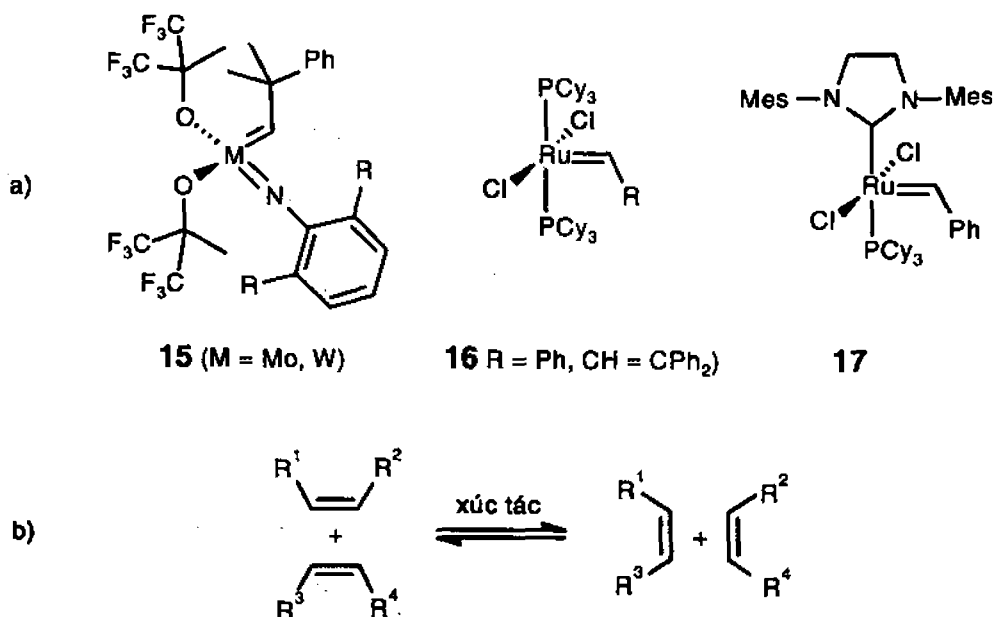


Hình 1.9 Xúc tác phức zirconium-binaphthol cố định trên chất mang polymer **14** (a) và phản ứng aza-Diels-Alder sử dụng xúc tác **14**

Bảng 1.6 Ảnh hưởng của cấu tạo các nhóm Ar trong xúc tác **14** lên hiệu suất và độ chọn lọc (ee) của phản ứng aza-Diels-Alder

Ar	Hiệu suất (%)	ee (%)
Phenyl	61	77
<i>m</i> -Tolyl	80	73
<i>o</i> -Tolyl	80	72
4- <i>tert</i> -Butylphenyl	58	48
3,5-Xylyl	70	82
4-Biphenyl	59	80
2-Naphthyl	74	74
6-Methoxy-2-naphthyl	61	70
4-Fluorophenyl	80	83
3,4-Difluorophenyl	82	71
3-Trifluoromethylphenyl	87	80
3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl	92	60
3-Methoxyphenyl	75	76
4-Methoxyphenyl	75	41
3,4-Dimethoxyphenyl	82	60
4-Ethoxyphenyl	63	59
2-Thienyl	61	44

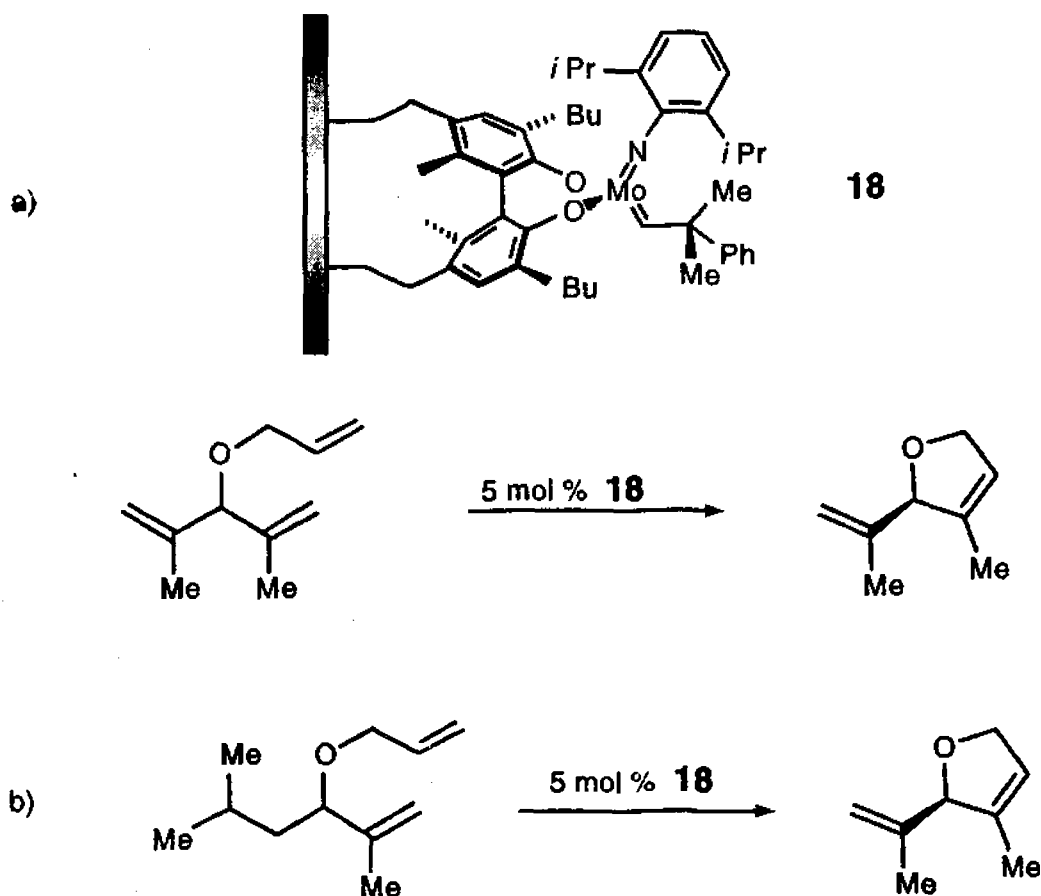
Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon khác ngày nay đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu là các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon từ các alkene (*olefin metathesis*). Trong đó, các quá trình này được chia thành ba nhóm: phản ứng metathesis đóng vòng (*ring closing metathesis* – RCM), phản ứng metathesis mở vòng (*ring opening metathesis* – ROM) và phản ứng metathesis chéo (*cross metathesis* – CM). Giải Nobel Hóa học 2005 vừa qua cũng được trao cho các công trình liên quan đến xúc tác cho phản ứng metathesis của tác giả Grubbs và cộng sự (17). Bởi vì phản ứng chỉ dựa trên một nhóm chức đơn giản dễ hình thành là nhóm C=C, quá trình này có ứng dụng rất lớn trong việc xây dựng những bộ khung carbon phức tạp. Xúc tác sử dụng cho quá trình này ngày nay vẫn đang được nghiên cứu để nâng cao hoạt tính cũng như độ chọn lọc, khả năng thu hồi và tái sử dụng. Một số loại xúc tác đồng thể cho phản ứng này đã được thương mại hóa và được giới thiệu ở hình 1.10 (xúc tác 15 – 17). Đây là các xúc tác có hoạt tính cũng như độ ổn định cao cho phản ứng metathesis, đã và đang được sử dụng rộng rãi (3).



Hình 1.10 Một số xúc tác phức dùng cho phản ứng metathesis (a), và một phản ứng metathesis tổng quát (b)

Tuy nhiên, theo hướng đi của hóa học xanh, xúc tác cho phản ứng metathesis đang được phát triển theo hướng cố định lên chất mang rắn, nhằm tạo điều kiện cho việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác cũng như hạn chế vết kim loại trong sản phẩm. Nhóm nghiên cứu của tác giả Schrock đã tiến hành cố định xúc tác metathesis lên chất mang polystyrene, và đây là xúc

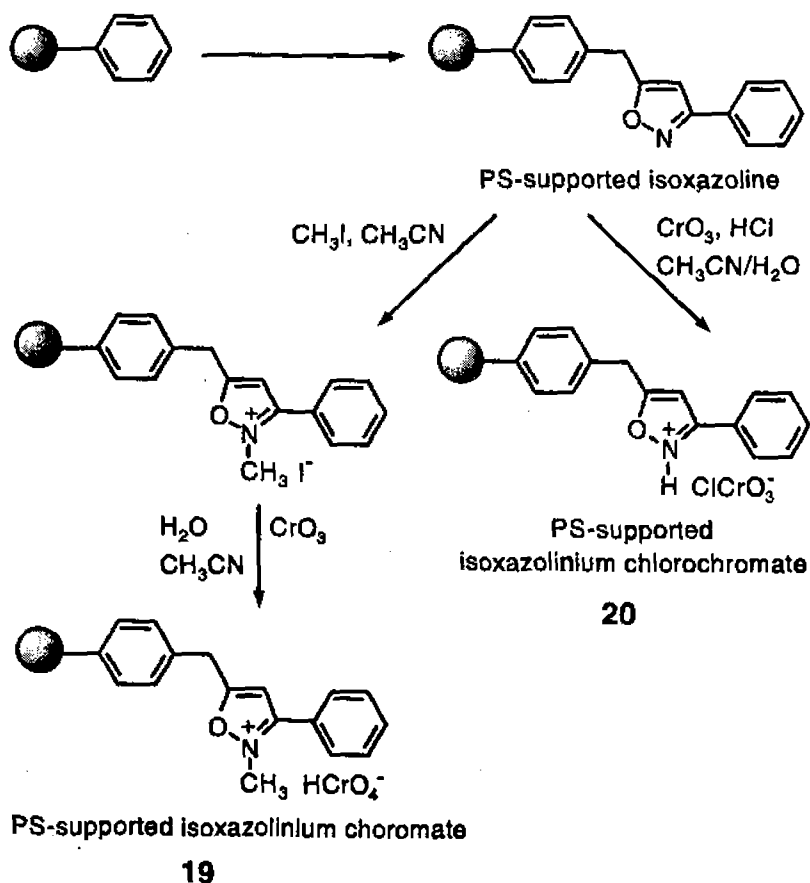
tác trên chất mang polymer đầu tiên cho phản ứng metathesis trong tổng hợp bất đối xứng (xúc tác **18** H.1.11a) (18). Hoạt tính của xúc tác rắn này gần như tương tự với xúc tác đồng thể tương ứng với độ chọn lọc quang học trên 95% ee, tuy nhiên hàm lượng kim loại nặng có mặt trong sản phẩm của phản ứng sử dụng xúc tác **18** thấp hơn nhiều. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính không giảm đáng kể. Kết quả nghiên cứu cho thấy hoạt tính của xúc tác phụ thuộc nhiều vào dung môi sử dụng cho phản ứng. Nguyên nhân của điều này là do khả năng trương nở (*swelling*) của chất mang polymer phụ thuộc nhiều vào dung môi. Khi chất mang polymer trương nở tốt, mạng lưới polymer được mở rộng, mạch polymer trở nên linh động hơn, sự tiếp xúc giữa tác chất và tâm xúc tác cố định trên mạch polymer trở nên dễ dàng hơn.



Hình 1.11 Xúc tác cho phản ứng metathesis bất đối xứng cố định trên polystyrene **18** (a), và các phản ứng metathesis bất đối xứng sử dụng xúc tác **18** (b)

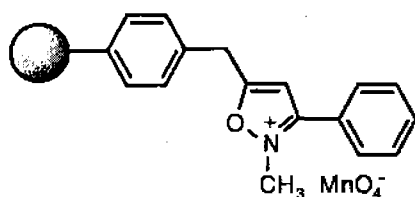
1.2.2 Các phản ứng oxy hóa

Các phản ứng oxy hóa nhóm chức là một trong những quá trình cơ bản của tổng hợp hữu cơ. Việc thực hiện các phản ứng oxy hóa theo các phương pháp truyền thống thường sử dụng các hóa chất độc hại, có khả năng làm giảm độ tinh khiết của sản phẩm cũng như đòi hỏi quá trình tách và tinh chế sản phẩm phức tạp. Nhiều nhóm nghiên cứu đã tập trung giải quyết vấn đề này bằng cách cố định các tác nhân oxy hóa lên các chất mang rắn như các loại polymer. Phương pháp này còn có ưu điểm là các tác nhân oxy hóa cố định trên chất mang có khả năng thu hồi và tái sử dụng. Đây không phải là xúc tác trên chất mang rắn, mà là tác nhân oxy hóa trên chất mang rắn. Tuy nhiên các tác nhân này vẫn được giới thiệu ở đây nhằm cung cấp thêm kiến thức về các phương diện khác nhau của phản ứng liên quan đến chất mang rắn. Các xúc tác cố định trên chất mang polymer cho các phản ứng oxy hóa sẽ được giới thiệu sau đó.



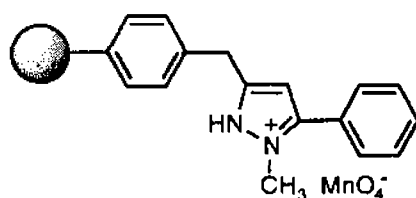
Hình 1.12 Điều chế isoxazolinium chromate (tác chất 19) và chlorochromate (tác chất 20) cố định trên polystyrene

Nhóm nghiên cứu của tác giả Sreekumar đã tiến hành nghiên cứu sử dụng nhiều tác nhân oxy hóa cố định trên chất mang polymer trong phản ứng oxy hóa nhiều hợp chất alcohol bậc một và bậc hai. Trong đó, isoxazolinium chromate (tác chất **19** H.1.12) và chlorochromate (tác chất **20** H.1.12) cố định trên polystyrene có 2% liên kết ngang được sử dụng (19). Các tác nhân này có khả năng oxy hóa các hợp chất alcohol thành hợp chất carbonyl tương ứng với hiệu suất khoảng 75%. Tác chất chlorochromate có hoạt tính cao hơn so với tác chất chromate tương ứng, được tác giả giải thích dựa trên sự khác biệt về tính base của chlorochromate anion yếu hơn so với chromate anion. Sau khi tham gia phản ứng, tác chất oxy hóa được tái sinh bằng cách xử lý với CrO_3 trong dung môi nước / acetonitrile hay với CrO_3 và HCl đậm đặc trong dung môi nước / acetonitrile. Các tác chất oxy hóa được tái sinh có hoạt tính tương tự như tác chất mới, và có khả năng tái sinh ít nhất sáu lần mà hoạt tính không giảm đáng kể.



PS-supported
isoxazolinium permanganate

21



PS-supported
pyrazolinium permanganate

22

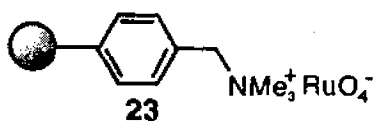
Hình 1.13 Tác chất permanganate họ isoxazolinium (tác chất **21**) và pyrazolinium (tác chất **22**) cố định trên polystyrene

Nhóm tác giả Sreekumar sau đó tiếp tục điều chế các tác nhân oxy hóa họ permanganate cố định trên polystyrene chứa 2% liên kết ngang (tác chất **21** và **22** H.1.13) sử dụng cho phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol (20). Khác với phương pháp oxy hóa truyền thống bằng tác nhân KMnO_4 vốn khó dừng ở giai đoạn hình thành hợp chất carbonyl, sử dụng tác nhân **21** và **22** không cho phản ứng phụ hình thành carboxylic acid tương ứng. Thực hiện phản ứng oxy hóa trong thời gian dài và với một lượng dư tác nhân permanganate cố định trên polystyrene vẫn không cho phản ứng phụ hình thành carboxylic acid. Sau khi phản ứng kết thúc, tác nhân oxy hóa được tách ra dễ dàng bằng phương pháp lọc. Manganese và permanganate chưa tham gia phản ứng được tách khỏi polymer bằng cách rửa với muối ammonium sulfate. Sau đó tác nhân oxy hóa được tái sinh bằng cách xử lý polymer với KMnO_4 trong acetone. Đặc biệt, sau khi tái sinh vẫn cho hoạt

tính tương tự như tác nhân oxy hóa ban đầu, sau năm lần tái sinh vẫn hầu như giữ nguyên hoạt tính.

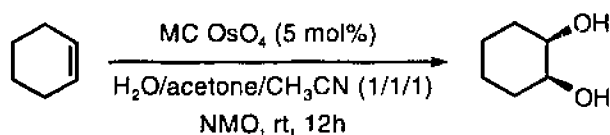
Cũng nghiên cứu phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol bậc một và bậc hai bằng tác nhân oxy hóa cố định trên chất mang polymer, tác giả Ley đã sử dụng tác nhân ammonium perruthenate cố định trên polystyrene (tác chất **23** bảng 1.7) (21). Tác nhân **23** được điều chế bằng cách xử lý nhựa trao đổi cation Amberlyst với dung dịch nước của potassium perruthenate kết hợp với sự hỗ trợ của sóng siêu âm. Phản ứng oxy hóa xảy ra trong điều kiện êm dịu và không cần dùng dư tác nhân oxy hóa, kết quả trình bày ở bảng 1.7. Tác nhân oxy hóa có thể tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc đơn giản, sau đó tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo. Trong đó, hoạt tính oxy hóa giảm nhẹ, với hiệu suất 95% ở lần sử dụng thứ nhất, 88% ở lần sử dụng thứ hai, và 72% ở lần sử dụng thứ ba. Tác giả còn sử dụng chất trợ oxy hóa là các chất sinh ra oxygen nguyên tử trong một số trường hợp, và sự kết hợp này thường cho hiệu suất phản ứng trên 90%.

Bảng 1.7 Kết quả phản ứng oxy hóa một số hợp chất alcohol sử dụng tác nhân oxy hóa perruthenate cố định trên polymer **23**

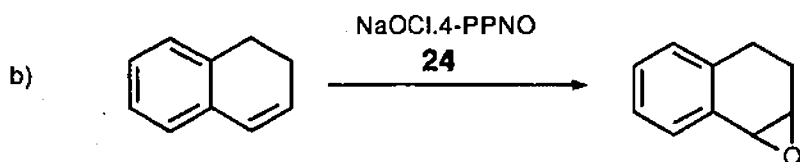
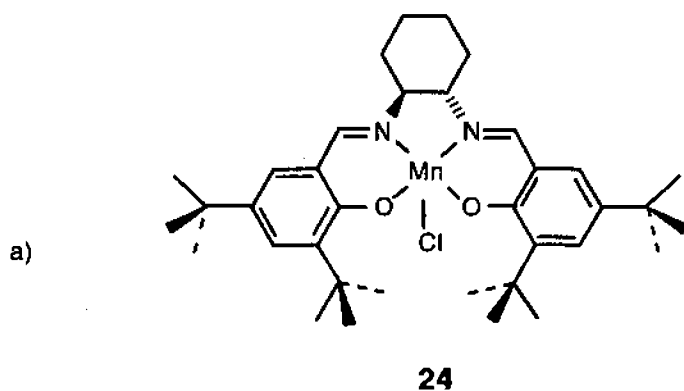


STT	Alcohol	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1			16	95
2			16	95
3			16	62
4			16	50
5			3	99
6			3	<1

Bên cạnh các phản ứng oxy hóa hợp chất alcohol thành các hợp chất carbonyl tương ứng, phản ứng dihydroxyl hóa alkene bằng các tác nhân oxy hóa hay xúc tác cố định trên chất mang polymer cũng được quan tâm nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu của tác giả Kobayashi đã nghiên cứu điều chế xúc tác osmium tetroxide (OsO_4) cố định trên polystyrene không chứa liên kết ngang dạng microcapsule, trong đó polymer này có thể hòa tan trong dung môi không phân cực như hexane (22). Xúc tác được sử dụng cho phản ứng dihydroxyl hóa của nhiều alkene khác nhau và các phản ứng đều cho hiệu suất cao, ví dụ khoảng 84% cho trường hợp cyclohexene (H.1.14). Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc, và tái sử dụng ít nhất năm lần mà hoạt tính không giảm, trong đó phản ứng dihydroxyl hóa cyclohexane vẫn cho hiệu suất 83% ở lần tái sử dụng thứ năm. Một thuận lợi khác của phương pháp này là sản phẩm của phản ứng không bị nhiễm osmium tetroxide như trường hợp tiến hành phản ứng theo phương pháp truyền thống.



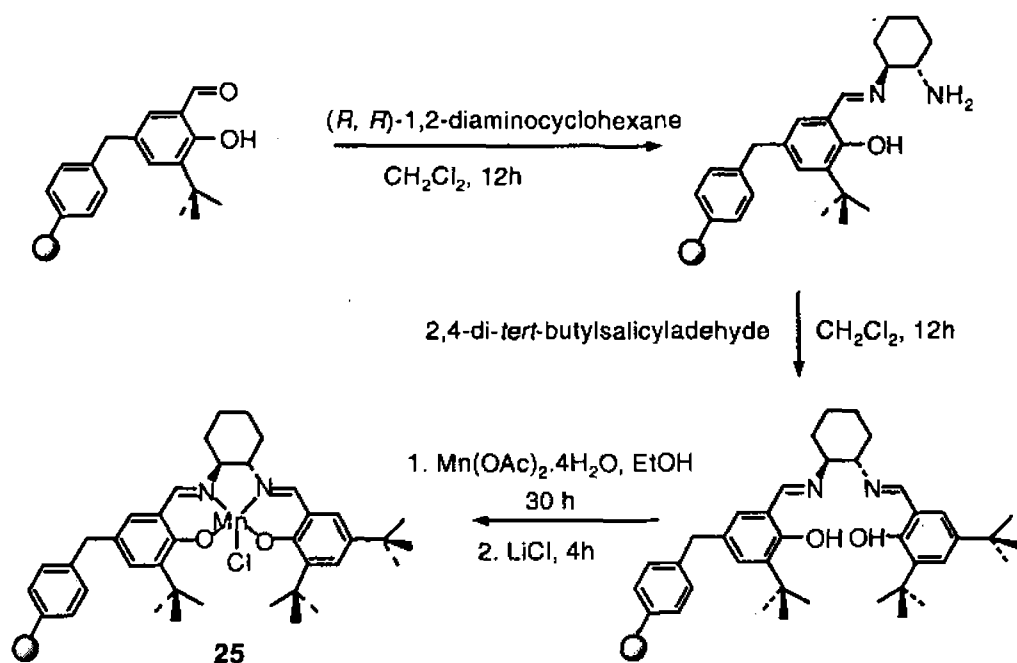
Hình 1.14 Phản ứng dihydroxyl hóa cyclohexene sử dụng xúc tác dạng microcapsule của osmium tetroxide (OsO_4)



Hình 1.15 Xúc tác Jacobsen **24** (a) và một phản ứng epoxy hóa alkene (b)

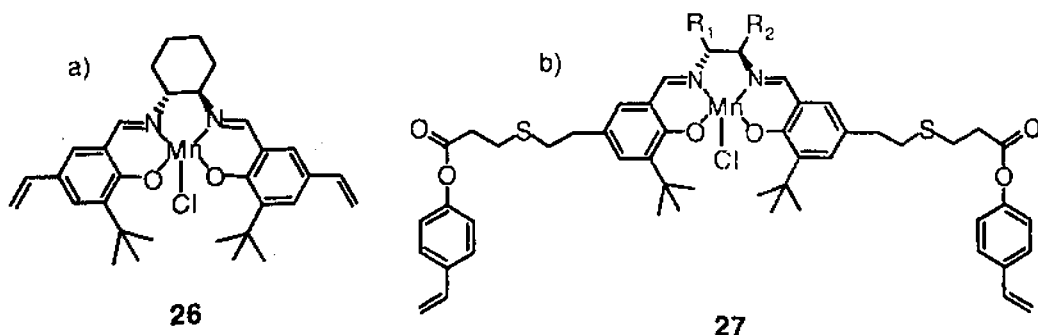
Trong các phản ứng oxy hóa sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang rắn, phản ứng epoxy hóa và sau đó mở vòng epoxy đặc biệt thu hút sự quan tâm nghiên cứu của nhiều nhà khoa học trong những năm gần đây. Phản ứng epoxy hóa alkene hình thành nhiều hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp dược phẩm cũng như tổng hợp các hóa chất tinh khiết. Các nghiên cứu gần đây tập trung vào việc sử dụng xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp cố định trên chất mang rắn cho các phản ứng này. Trong đó các xúc tác trên cơ sở phức salen (hay còn gọi là xúc tác Jacobsen) (xúc tác **24** H.1.15) được sử dụng rộng rãi nhất cho phản ứng epoxy hóa alkene (23). Xúc tác **24** có hoạt tính cũng như độ chọn lọc cao trong phản ứng epoxy hóa, và hiện nay đã được thương mại hóa. Tuy nhiên, cũng như các xúc tác đồng thể khác, việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác còn gặp nhiều khó khăn. Vì vậy các nhà nghiên cứu đã và đang nỗ lực cố định xúc tác Jacobsen lên nhiều loại chất mang rắn khác nhau để giải quyết vấn đề này.

Một trong những nghiên cứu chi tiết đầu tiên về cố định xúc tác Jacobsen trên chất mang rắn được thực hiện bởi tác giả Sherrington (24). Bắt đầu bằng dẫn xuất chứa nhóm chức aldehyde và phenol cố định trên polystyrene, thực hiện phản ứng ngưng tụ với (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane hình thành dẫn xuất imine. Để bảo đảm thu được dẫn xuất monoimine, tác giả đã sử dụng polystyrene chứa các nhóm chức ở hàm lượng thấp nhằm bảo đảm các nhóm chức được bố trí xa nhau. Sau đó, dẫn xuất imine được tiếp tục ngưng tụ với salicylaldehyde hình thành ligand họ salen. Xử lý ligand này với $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mn}$ và sau đó với LiCl trong dung môi ethanol sẽ thu được xúc tác **25** (H.1.16). Xúc tác **25** có hoạt tính cao trong phản ứng epoxy hóa nhiều alkene khác nhau, có thể tách khỏi phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc đơn giản. Tuy nhiên, kết quả khảo sát khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác cho thấy hoạt tính xúc tác giảm nhanh sau mỗi lần sử dụng. Tác giả Sherrington cũng đưa ra kết luận xúc tác phức salen của manganese không ổn định để thu hồi và tái sử dụng.



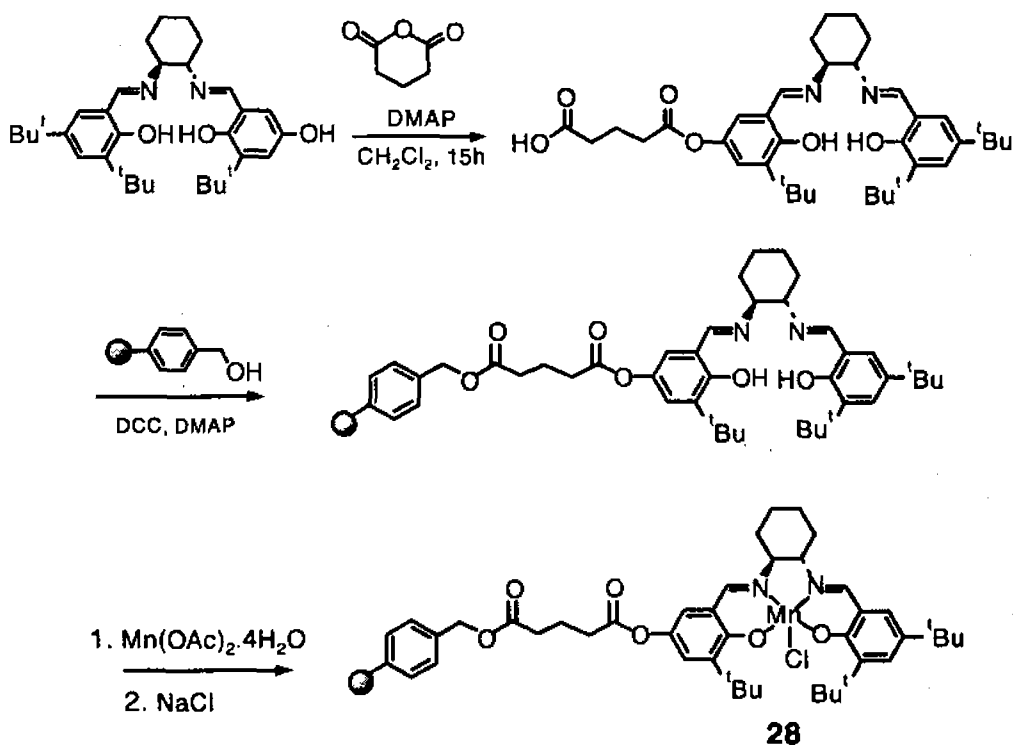
Hình 1.16 Điều chế xúc tác họ salen cố định trên polystyrene 25

Nhóm nghiên cứu của tác giả Salvadori công bố một phương pháp khác để điều chế xúc tác phức họ Jacobsen cố định trên chất mang polymer và đây cũng là một trong những nghiên cứu đầu tiên về vấn đề này (25). Trong đó, phức salen **26** được tổng hợp với hai nhóm vinyl có mặt trong phân tử (H.1.17a). Phức **26** sau đó được cho tham gia phản ứng polymer hóa với styrene và divinylbenzene, hình thành xúc tác họ Jacobsen cố định trên chất mang polymer. Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa styrene và *cis*-methylstyrene bằng *meta*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) và *N*-methylmorpholine-*N*-oxide (MNO) với hiệu suất lần lượt là 99% và 95%, và độ chọn lọc quang học lần lượt là 15% ee và 41% ee. Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, được thu hồi và tái sử dụng năm lần mà hiệu suất và độ chọn lọc quang học không giảm đáng kể. Tác giả này sau đó đã biến đổi cấu trúc xúc tác bằng cách thêm vào hai nhánh dài hơn nhóm vinyl để tăng khoảng cách giữa tâm xúc tác và mạch polymer, nhờ đó các tâm xúc tác được linh động hơn và tiếp xúc với tác chất tốt hơn (phức **27** H.1.17b). Xúc tác trên cơ sở phức **27** có hoạt tính tương tự như trường hợp phức **26**, tuy nhiên độ chọn lọc quang học được cải thiện lên đến 26% ee và 62% ee đối với phản ứng epoxy hóa styrene và *cis*-methylstyrene nói trên. Nhìn chung xúc tác điều chế theo phương pháp này có hoạt tính thấp hơn các trường hợp khác, do nhiều tâm xúc tác đã được bố trí trên các liên kết ngang và kết quả là có độ linh động thấp.



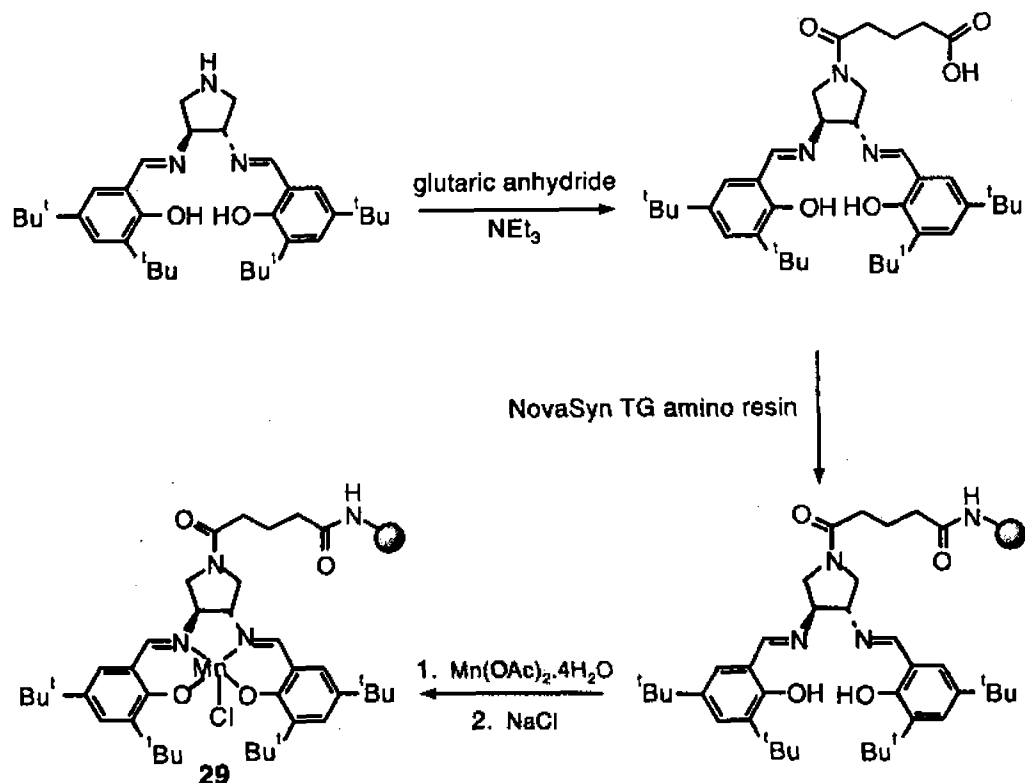
Hình 1.17 Phức salen chứa các liên kết đôi có khả năng tham gia phản ứng polymer hóa

Để tăng độ linh động của tâm xúc tác nhằm tạo điều kiện cho sự tiếp xúc tốt giữa tác chất và xúc tác, nhóm nghiên cứu của tác giả Janda đã tiến hành gắn một mạch nhánh khoảng năm nguyên tử carbon vào một phía ligand họ salen nhờ tác dụng của glutaric anhydride (H.1.18). Ligand họ salen được cố định lên chất mang polystyrene nhờ vào liên kết ester hình thành giữa nhóm chức acid của ligand và nhóm hydroxyl có mặt trên polystyrene biến tính. Ligand sau đó được xử lý với muối $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mn}$ và sau đó với muối NaCl , hình thành xúc tác **28** (26). Hàm lượng Mn có mặt trong xúc tác khoảng 0,2 – 0,3 mmol/g. Nhờ vào mạch carbon từ glutaric anhydride, khoảng cách giữa các tâm xúc tác và khung polymer được tăng lên, tâm xúc tác trở nên linh động hơn, và kết quả là sự tiếp xúc giữa tâm xúc tác với tác chất trở nên dễ dàng hơn. Xúc tác **28** được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa styrene, *cis*-methylstyrene và dihydronaphthalene. Trong đó phản ứng của *cis*-methylstyrene cho độ chọn lọc quang học cao nhất (86 – 90% ee), tương đương với độ chọn lọc của phản ứng sử dụng xúc tác Jacobsen đồng thể tương ứng.



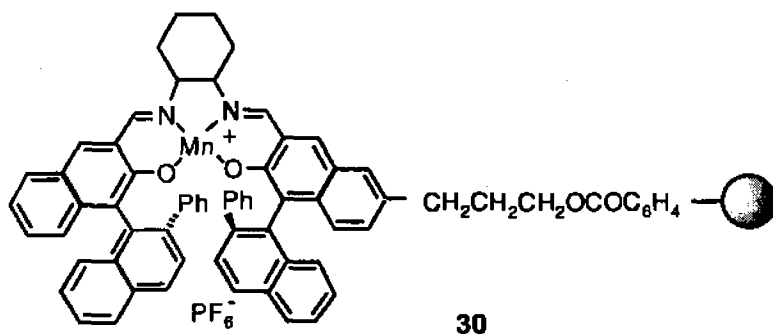
Hình 1.18 Điều chế xúc tác phức salen cố định trên polystyren **28**

Cũng nghiên cứu cố định xúc tác phức họ salen lên chất mang polymer, tác giả Song đã sử dụng một phương pháp cố định xúc tác khác. Ligand họ salen chứa pyrrolidine được cho tham gia phản ứng với glutaric anhydride để gắn thêm nhóm chức acid vào ligand (H.1.19). Sau đó, sản phẩm của phản ứng được cố định trên nhựa NovaSyn TG, một loại copolymer giữa polystyrene và polyethylene glycol có chứa các nhóm chức amine với hàm lượng khoảng 0,3 mmol/g. Xử lý ligand họ salen cố định trên nhựa NovaSyn TG với muối $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Mn}$ và sau đó với muối NaCl , hình thành xúc tác **29** (27). Hàm lượng kim loại có mặt trên xúc tác vào khoảng 0,11 mmol/g, chứng tỏ còn ligand tự do chưa tham gia phản ứng. Xúc tác **29** có hoạt tính và độ chọn lọc cao trong phản ứng epoxy hóa nhiều alkene, trong đó phản ứng của 2,2-dimethylchromene có độ chọn lọc quang học đạt 92% ee. Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc. Tuy nhiên, kết quả khảo sát khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác cho thấy xúc tác **29** không bền trong điều kiện phản ứng epoxy hóa.



Hình 1.19 Điều chế xúc tác phức salen cố định trên polymer 29 chứa pyrrolidine

Một số nhà nghiên cứu khác cải tiến hệ xúc tác Jacobsen để tăng tính chọn lọc quang học cho phản ứng epoxy hóa, cũng như làm tăng độ bền cho xúc tác trong điều kiện phản ứng epoxy hóa. Nhóm nghiên cứu của tác giả Smith đã tổng hợp xúc tác phức họ salen cố định trên polystyrene **30** (H.1.20) trong đó hệ ligand có cấu trúc lập thể lớn, liên kết với polystyrene thông qua liên kết ester (28). Kết quả nghiên cứu cho thấy xúc tác **30** có hoạt tính tốt trong phản ứng epoxy hóa 1,2-dihydronaphthalene với độ chọn lọc quang học đạt được khoảng 94% ee. Xúc tác **30** có độ chọn lọc quang học tốt hơn các hệ xúc tác dựa trên cấu trúc Jacobsen truyền thống, bền với điều kiện phản ứng epoxy hóa hơn so với xúc tác Jacobsen. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất sáu lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không giảm đáng kể, và phản ứng vẫn đạt độ chọn lọc quang học trên 90% ee ở lần tái sử dụng thứ sáu. Tác giả giải thích sự khác biệt về hoạt tính giữa hai loại xúc tác dựa trên cấu trúc lập thể cổng kênh của hệ ligand. Mặc dù vậy, cho đến ngày nay, các hệ xúc tác phức cố định trên chất mang rắn dựa trên cấu trúc Jacobsen truyền thống vẫn chiếm ưu thế.



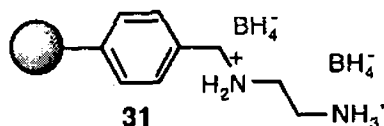
Hình 1.20 Xúc tác họ salen cố định trên polymer **30** với cấu trúc lập thể phức tạp hơn xúc tác Jacobsen truyền thống

12.3 Các phản ứng khử

Rất nhiều quá trình tổng hợp hữu cơ có sử dụng phản ứng khử. Tuy nhiên, cũng tương tự như quá trình oxy hóa, các tác nhân khử hay xúc tác khử truyền thống có một số nhược điểm như có độ chọn lọc thấp, sản phẩm phản ứng dễ bị nhiễm vết tác chất khử hay vết xúc tác. Cố định các tác nhân khử, hay các xúc tác khử lên chất mang rắn có khả năng giải quyết vấn đề tách và tinh chế sản phẩm. Trong đó xúc tác hay tác nhân khử được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng một cách dễ dàng bằng phương pháp lọc đơn giản. Rất nhiều nhóm chức được khử với độ chọn lọc quang học cao bằng cách sử dụng tác chất hay xúc tác khử cố định trên chất mang rắn. Ưu điểm nổi bật của việc cố định các tác nhân khử hay xúc tác khử trên chất mang rắn cũng là khả năng thu hồi và tái sử dụng, đặc biệt là trong trường hợp các hệ ligand hay hệ xúc tác đắt tiền được sử dụng.

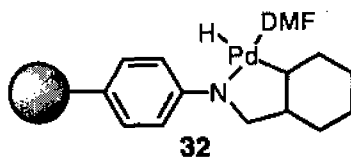
Các nghiên cứu ban đầu về việc cố định tác nhân khử lên polymer chủ yếu tập trung vào các dẫn xuất chứa borohydride (BH_4^-). Các tác nhân khử này có hoạt tính cao trong phản ứng khử nhiều nhóm chức, tuy nhiên khả năng thu hồi và tái sử dụng chúng chưa được nghiên cứu nhiều. Tác giả Rajasree đã nghiên cứu điều chế tác chất ethylenediamine-borane cố định trên polystyrene chứa 2% liên kết ngang, sử dụng làm tác nhân khử hợp chất aldehyde thành alcohol bậc một tương ứng (Tác chất **31** bảng 1.8) (29). Hầu hết các phản ứng khử sử dụng tác chất **31** đều cho hiệu suất đạt 100%. Tác giả cũng thực hiện phản ứng khử đồng thời hỗn hợp chứa benzaldehyde và acetophenone sử dụng tác chất **31**. Kết quả cho thấy phản ứng khử benzaldehyde có độ chọn lọc cao hơn, hầu như acetophenone không tham gia phản ứng khi có mặt benzaldehyde. Tác giả cũng nhận thấy chất mang polymer có ảnh hưởng đến hoạt tính của tác nhân khử, trong đó polystyrene chứa liên kết ngang là divinylbenzene cho hoạt tính thấp hơn trường hợp liên kết ngang là 1,6-hexanediol diacrylate.

Bảng 1.8 Phản ứng khử các hợp chất aldehyde sử dụng tác chất ethylenediamine-borane cố định trên polystyrene **31**



STT	Tác nhân	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	Benzaldehyde	Benzyl alcohol	6	100
2	<i>p</i> -Cyano-benzaldehyde	4-Cyanobenzyl alcohol	4	100
3	<i>o</i> -Nitro-benzaldehyde	2-Nitrobenzyl alcohol	3	100
4	Benzaldehyde và acetophenone	Benzyl alcohol	6	100
		1-Phenylethanol	6	0

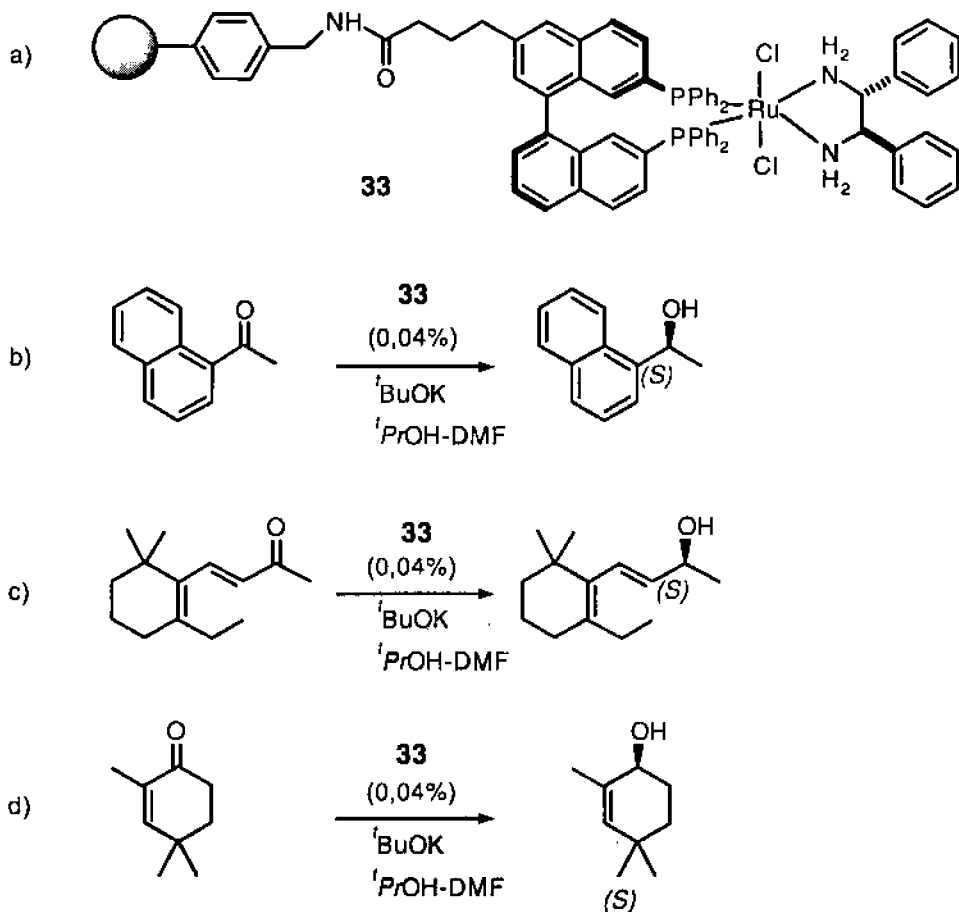
Bảng 1.9 Xúc tác phức palladium cố định trên polystyrene **32** và hiệu suất các phản ứng khử sử dụng xúc tác này



Tác nhân	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
Nitromethane	Methylamine	98
Benzophenone	Diphenylmethanol	96
Acetone	2-Propanol	92
Acetonitrile	Diethylamine	90
	Ethylamine	8
1-Hexene	Hexane	96
Phenylacetylene	Ethylbenzene	97
Cyclohexene	Cyclohexane	98

Nhiều nghiên cứu sau đó tập trung vào việc cố định các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp cho nhiều phản ứng khử. Nhóm nghiên cứu của tác giả Islam đã điều chế xúc tác phức palladium cố định trên polystyrene chứa 5% liên kết ngang là divinylbenzene (xúc tác **32** bảng 1.9). Xúc tác **32** được sử dụng cho phản ứng khử các hợp chất nitro, carbonyl, nitrile, alkene thành các sản phẩm tương ứng với hiệu suất cao trên 90% (bảng 1.9). Xúc tác có

thể được thu hồi và tái sử dụng ít nhất mười lần mà hoạt tính thay đổi không đáng kể so với trường hợp xúc tác mới. Điều này chứng tỏ xúc tác **32** bền với điều kiện thực hiện phản ứng khử ở nhiệt độ cao và áp suất cao. Ngoài ra, sau thời gian bảo quản hơn một năm, xúc tác vẫn duy trì được hoạt tính trong các phản ứng khử nói trên, vẫn cho hoạt tính tương tự trường hợp xúc tác mới (30).



Hình 1.21 Xúc tác Noyori cố định trên polymer **33** (a) và các phản ứng khử chọn lọc hợp chất carbonyl thành alcohol sử dụng xúc tác **33** (b), (c), và (d)

Một loại xúc tác phức kim loại chuyển tiếp sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các hợp chất carbonyl thành alcohol có độ chọn lọc quang học cao đã và đang thu hút sự quan tâm của các nhà hóa học trong hơn mười năm qua là xúc tác Noyori. Đó là xúc tác phức ruthenium của 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) và các diamine bất đối xứng. Các nghiên cứu về loại xúc tác này của tác giả Noyori đã giúp ông đoạt giải Nobel hóa học năm 2001, và xúc tác phức này sau đó được gọi là

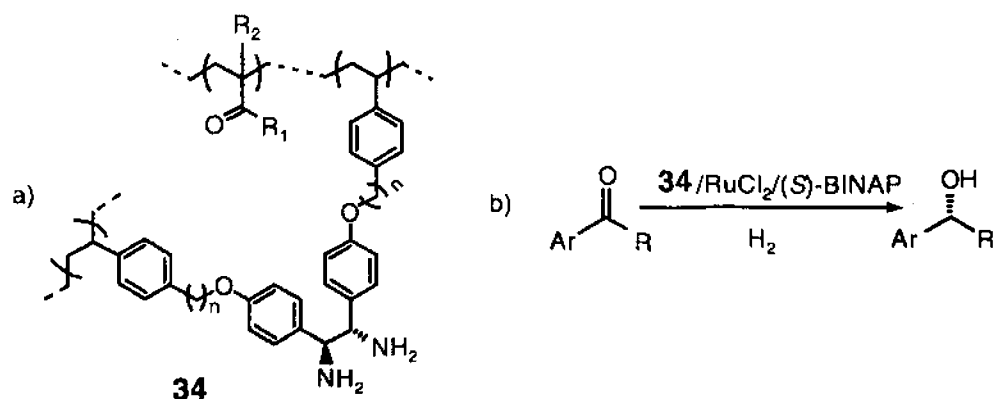
xúc tác Noyori. Theo xu thế của hóa học xanh, việc cố định xúc tác lên các chất mang rắn cũng đã được tác giả thực hiện nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình thu hồi và tái sử dụng, trong đó phức ruthenium được cố định lên chất mang polystyrene thông qua liên kết amide (xúc tác **33** H.1.21 a) (31). Xúc tác **33** có hoạt tính và độ chọn lọc cao trong phản ứng hydrogen hóa các hợp chất ketone thơm thành các alcohol tương ứng trong hệ dung môi dimethylformamide và isopropanol với sự có mặt của một base mạnh (H.1.21b, c và d). Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính cũng như độ chọn lọc thay đổi không đáng kể, tuy nhiên thời gian phản ứng sử dụng xúc tác thu hồi phải kéo dài hơn so với phản ứng sử dụng xúc tác mới (bảng 1.10).

Bảng 1.10 Kết quả phản ứng hydrogen hóa chọn lọc một số hợp chất carbonyl thành alcohol sử dụng xúc tác **33**

STT	Phản ứng	Lần tái sử dụng	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	e.e. (%)
1	1.21 b	1	26	99	98
2	1.21 b	9	30	99	98
3	1.21 b	13	48	96	97
4	1.21 c	1	15	100	84
5	1.21 c	6	30	100	83
6	1.21 c	11	72	100	87
7	1.21 d	1	22	99	93
8	1.21 d	8	48	94	94

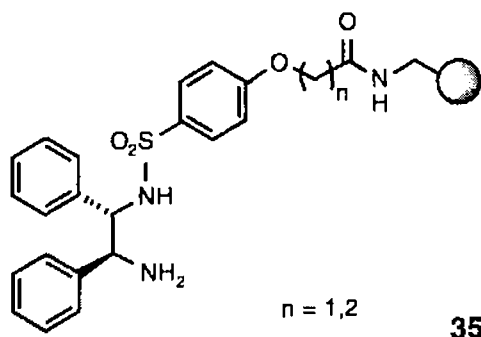
Hệ xúc tác Noyori, đặc biệt là xúc tác được cố định trên chất mang rắn, sử dụng cho các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất carbonyl thơm cũng đã thu hút sự quan tâm của nhiều nhà khoa học khác. Nhiều dạng khác nhau của xúc tác này đã được nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả của phản ứng hydrogen hóa. Cũng nghiên cứu về xúc tác Noyori cố định trên chất mang polymer, tác giả Itsuno đã bắt đầu từ các monomer có hoạt tính quang học dạng 1,2-diamine, sau đó thực hiện phản ứng đồng trùng hợp với các monomer khác như styrene, methacrylate, acrylate, methacrylamide, và acrylamide để hình thành các polymer chứa các ligand có khả năng hình thành hệ xúc tác Noyori (ligand **34** H.1.22a) (32). Polymer **34** được cho phản ứng với RuCl_2 và BINAP trong dung môi dimethylformamide, hình thành xúc tác Noyori cố định trên chất mang rắn tương ứng. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các hợp chất carbonyl thơm thành các alcohol trong hỗn hợp dung môi

dimethylformamide và 2-propanol với hiệu suất 100% và độ chọn lọc quang học đạt 98% ee. Tương tự như các trường hợp khác, xúc tác trên cơ sở ligand **34** có thể được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính cũng như độ chọn lọc giảm không đáng kể.



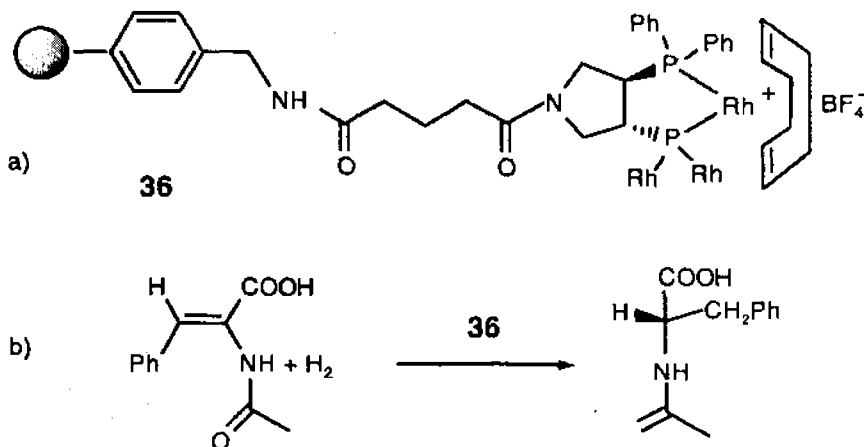
Hình 1.22 Polymer chứa các ligand có khả năng hình thành hệ xúc tác Noyori **34** (a) và phản ứng khử chọn lọc hợp chất carbonyl sử dụng xúc tác trên cơ sở ligand **34**

Cũng nghiên cứu phản ứng khử các hợp chất carbonyl thành các alcohol có hoạt tính quang học sử dụng xúc tác Noyori cố định trên chất mang polymer tương tự như tác giả Itsuno nói trên, tác giả Li đã nghiên cứu điều chế ligand (1*S*,2*S*)- hay (1*R*,2*R*)-*N*-(*p*-tolylsulfonyl)-1,2-diphenylethylenediamine cố định trên chất mang polystyrene (ligand **35** H.1.23) (33). Tuy nhiên tác giả không dùng phương pháp hydrogen hóa trực tiếp bằng hydrogen ở áp suất cao nói trên. Ligand **35** được sử dụng kết hợp với phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ trong phản ứng khử các hợp chất ketone thơm theo phương pháp chuyển hóa hydrogen với tác nhân cung cấp hydrogen là hỗn hợp đẳng phí formic acid-triethylamine. Hệ xúc tác này cho hiệu suất và độ chọn lọc cao, có thể được thu hồi và tái sử dụng ba lần mà hiệu suất và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể. Ngoài ra, sử dụng phương pháp này cho phép thu được sản phẩm alcohol có hoạt tính quang học tinh khiết và không bị nhiễm vết các kim loại nặng độc hại.



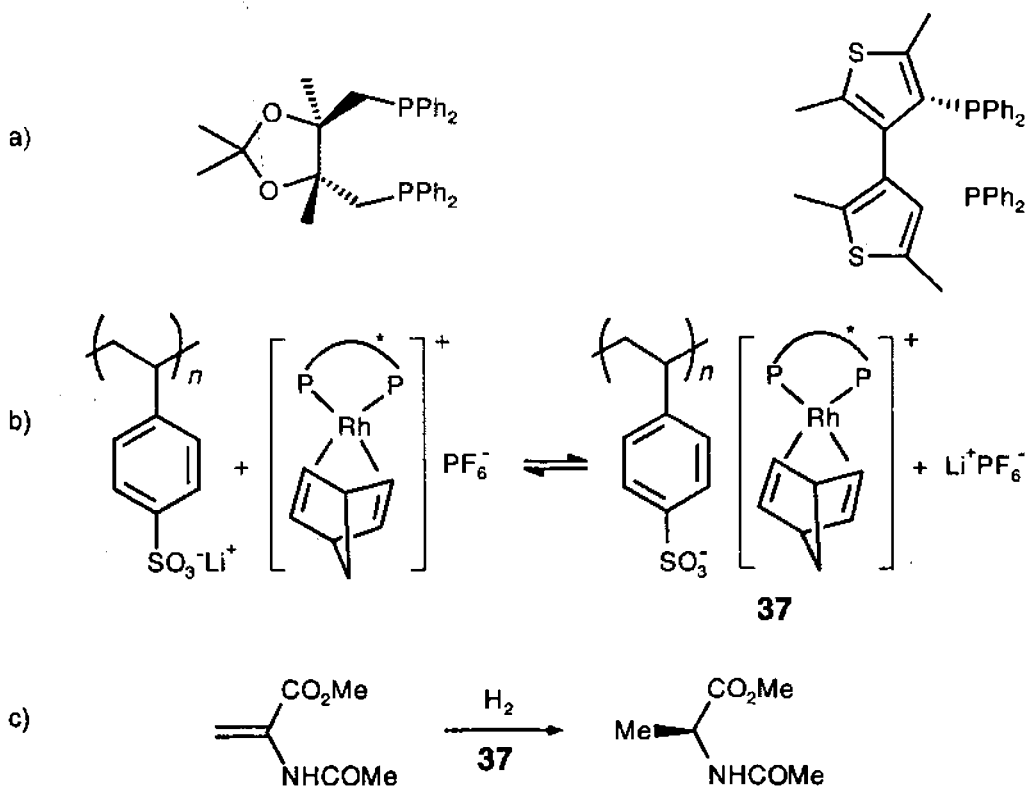
Hình 1.23 Ligand diamine cố định trên chất mang polymer hình thành hệ xúc tác Noyori

Bên cạnh phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất carbonyl, phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các alkene sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang rắn cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Nagel đã điều chế xúc tác phức rhodium trên cơ sở phosphine được cố định trên chất mang polystyrene (xúc tác **36** H.1.24a) (34). Xúc tác **36** được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa dẫn xuất của cinnamic acid như α -(acetylamine)cinnamic acid hình thành *N*-acetylphenyl glycine có cấu hình *S* (H.1.24b) với hiệu suất và độ chọn lọc cao. Xúc tác cố định trên chất mang polymer **36** có hoạt tính tương tự như xúc tác phức rhodium đồng thể tương ứng trong phản ứng hydrogen hóa nói trên. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng cho phản ứng, tuy nhiên hoạt tính xúc tác giảm nhanh, chứng tỏ hệ xúc tác không bền trong điều kiện thực hiện phản ứng. Tuy nhiên, nguyên nhân của việc giảm hoạt tính xúc tác này vẫn chưa được giải thích.



Hình 1.24 Xúc tác phức rhodium cố định trên chất mang polymer **36** (a) và phản ứng hydrogen hóa dẫn xuất của cinnamic acid sử dụng xúc tác **36** (b)

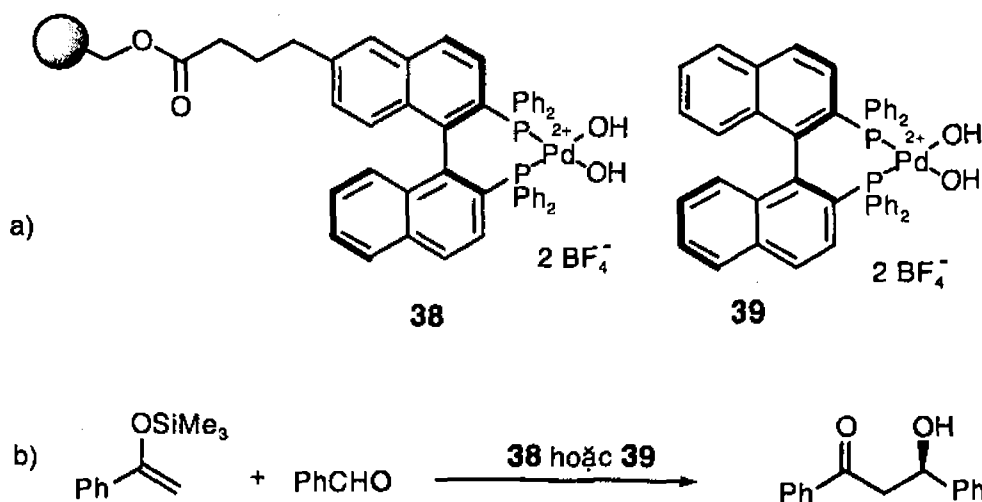
Cũng nghiên cứu phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng alkene, tác giả Barbaro đã điều chế một hệ xúc tác mới trên cơ sở phức rhodium được cố định trên nhựa trao đổi cation (xúc tác **37** H.1.25b) (35). Xúc tác được điều chế từ các ligand dạng phosphine (H.1.25a), hình thành phức rhodium, và sau đó trao đổi với nhựa trao đổi cation chứa nhóm $-\text{SO}_3\text{Li}$ trong dung môi methanol. Bằng phương pháp này, có thể thu được xúc tác trên chất mang polymer chứa khoảng 1% khối lượng rhodium. Xúc tác **37** được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa alkene tiêu biểu là methyl-2-acetamidoacrylate thành sản phẩm có hoạt tính quang học tương ứng (H.1.25c). Phản ứng hydrogen hóa đạt hiệu suất trên 99% và độ chọn lọc quang học trên 99% ee sau thời gian phản ứng khoảng 2h, tương đương với phản ứng hydrogen hóa sử dụng xúc tác phức rhodium đồng thể tương ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không giảm đáng kể. Ngoài ra, hầu như không có rhodium hòa tan vào dung dịch phản ứng, chứng tỏ cấu trúc xúc tác phức trên polymer vẫn được bảo toàn trong quá trình hydrogen hóa.



Hình 1.25 Các dạng ligand sử dụng để điều chế xúc tác phức rhodium (a), trao đổi phức rhodium với nhựa trao đổi cation hình thành xúc tác **37** (b) và phản ứng hydrogen hóa alkene bất đối xứng sử dụng xúc tác **37** (c)

1.2.4 Các phản ứng cần quan tâm khác

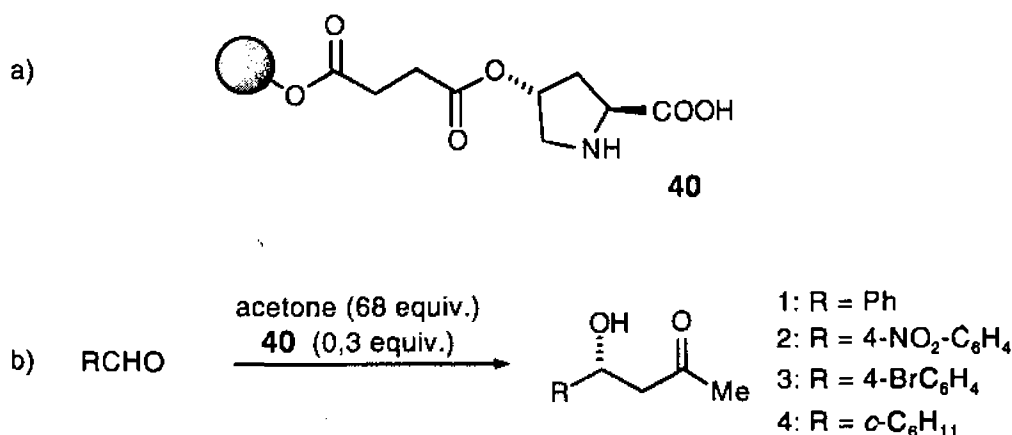
Ngoài các phản ứng sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang polymer được giới thiệu ở trên, nhiều loại phản ứng khác cũng được quan tâm nghiên cứu. Nhóm tác giả Fujii và Sodekō đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức BINAP-Pd (II) đồng thể và sau đó cố định xúc tác này lên chất mang polystyrene (xúc tác **38** H.1.26a) (36). Các xúc tác này được sử dụng cho phản ứng aldol bất đối xứng giữa benzaldehyde và enol silyl ether (H.1.26 b). Xúc tác **38** có hoạt tính thấp hơn so với xúc tác đồng thể tương ứng (xúc tác **39**) do ảnh hưởng của vấn đề truyền khối, tuy nhiên độ chọn lọc quang học của hai xúc tác trong phản ứng này hầu như giống nhau. Phản ứng sử dụng xúc tác **38** đạt độ chuyển hóa 65% và độ chọn lọc quang học 74% ee sau 17 h phản ứng, trong khi phản ứng sử dụng xúc tác **39** đạt độ chuyển hóa 94% và độ chọn lọc quang học vẫn là 74% sau 20 h phản ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng, tuy nhiên hoạt tính cũng như độ chọn lọc giảm so với xúc tác mới. Nguyên nhân của điều này vẫn chưa được giải thích một cách chi tiết.



Hình 1.26 Xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer **38**, xúc tác đồng thể tương ứng **39** (a) và phản ứng aldol bất đối xứng (b)

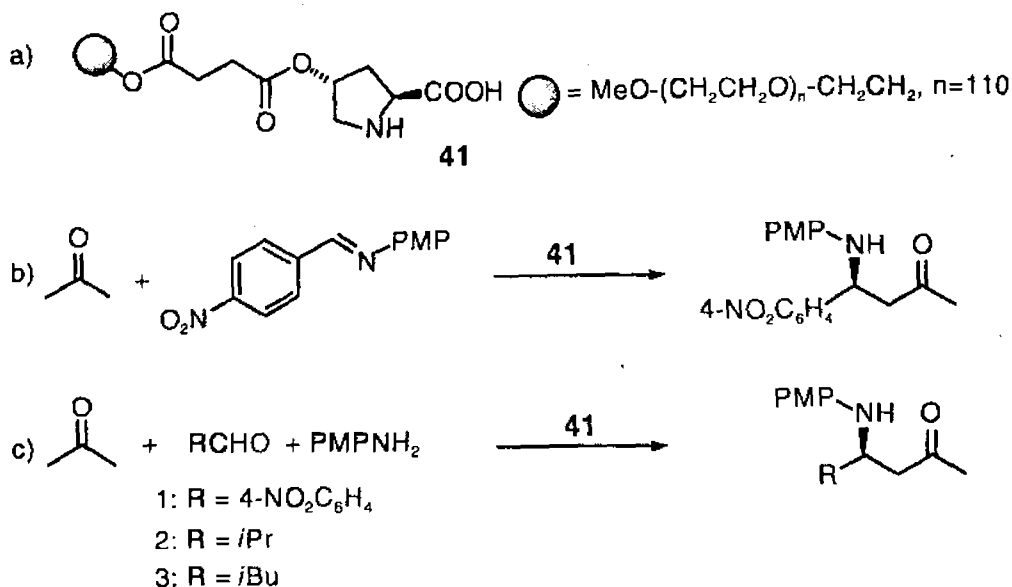
Ngoài các xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp, các dẫn xuất của proline cũng là một trong những xúc tác hữu hiệu cho các phản ứng aldol hóa bất đối xứng. Tác giả Cozzi đã nghiên cứu cố định xúc tác 4-hydroxyproline lên polyethylene glycol 500 đơn vị (xúc tác **40** H.1.27a) và sử dụng xúc tác này cho phản ứng aldol giữa nhiều aldehyde thơm với acetone (H.1.27b) (37). Tác giả sử dụng bốn dẫn xuất của benzaldehyde, thu được bốn sản phẩm β -hydroxyketone tương ứng với độ chọn lọc quang học

cao. Trong trường hợp 4-nitrobenzaldehyde (tác chất 2 H.1.27b), sản phẩm thu được có độ chọn lọc đạt đến 98% ee. Hiệu quả nhất là phản ứng aldol của cyclohexanecarbaldehyde (tác chất 4 H.1.27b) với acetone trong dung môi dimethylsulfoxide với hiệu suất 81% và độ chọn lọc trên 98% ee. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần, trong đó sau tám lần sử dụng, hiệu suất phản ứng giảm xuống 77% nhưng độ chọn lọc quang học của sản phẩm vẫn tương tự như trường hợp xúc tác mới.



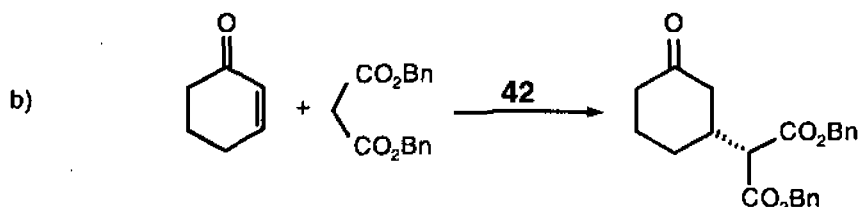
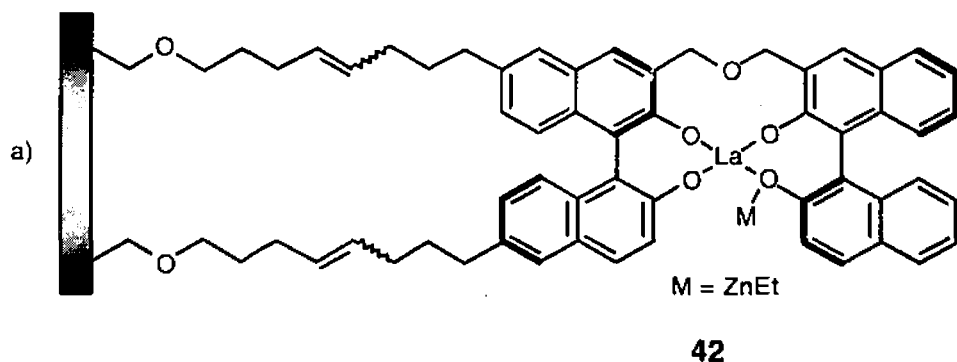
Hình 1.27 Xúc tác 4-hydroxyproline cố định trên chất mang polymer **40** (a) và các phản ứng aldol bất đối xứng sử dụng xúc tác **40** (b)

Tác giả Cozzi sau đó điều chế xúc tác trên cơ sở praline tương tự như xúc tác **40**, tuy nhiên sử dụng polyethylene glycol khoảng 110 đơn vị (xúc tác **41** H.1.28a) và sử dụng xúc tác này cho phản ứng aldol và iminoaldol bất đối xứng (H.1.28b và c) (38). Phản ứng aldol sử dụng xúc tác **41** cho kết quả tương tự trường hợp sử dụng xúc tác **40**. Phản ứng iminoaldol sử dụng imine (H.1.28b) sau thời gian phản ứng 48h đạt hiệu suất 57% và thu được sản phẩm có cấu hình *S* với độ chọn lọc quang học 93% ee. Tăng thời gian lên 72 h, phản ứng đạt hiệu suất 81% và với độ chọn lọc đạt 96% ee. Trường hợp imine được sinh ra ngay trong phản ứng bằng cách sử dụng phản ứng gồm ba thành phần (H.1.28c), hiệu suất phản ứng cũng như độ chọn lọc quang học của sản phẩm thấp hơn. Sau thời gian 48h, phản ứng ba thành phần đạt hiệu suất cao nhất khoảng 51% và sản phẩm có độ chọn lọc đạt 83% ee. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng, trong đó phản ứng hai thành phần (H.1.28b) đạt hiệu suất 71% và độ chọn lọc 96% ee sau một lần tái sử dụng cũng như đạt hiệu suất 64% và độ chọn lọc 97% sau hai lần tái sử dụng.



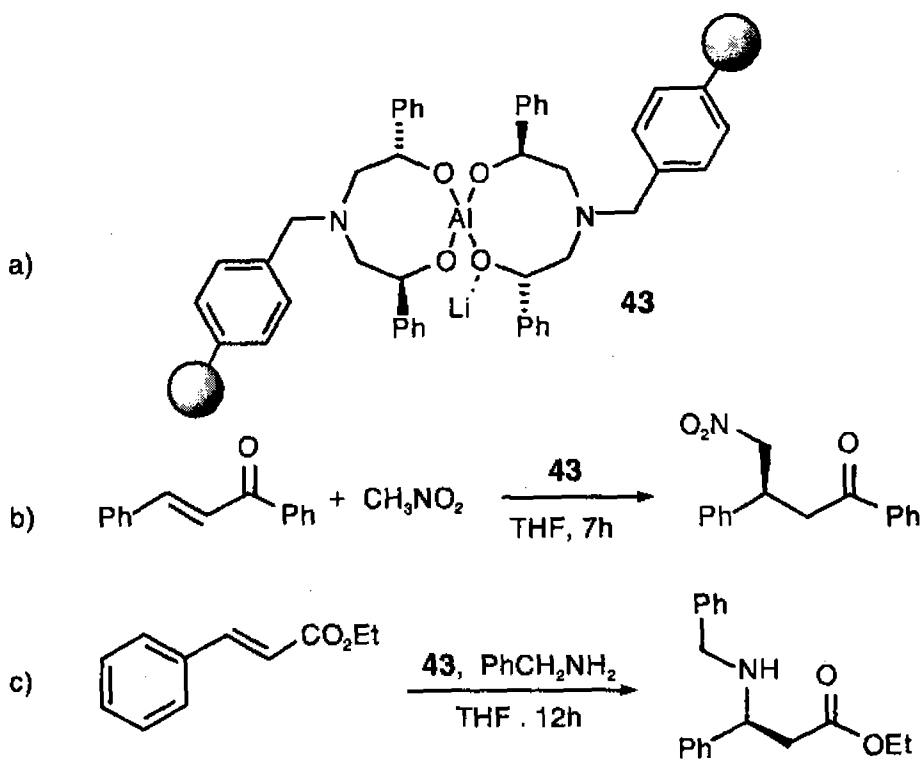
Hình 1.28 Xúc tác 4-hydroxyproline cố định trên chất mang polymer **41** (a) và các phản ứng iminoaldol bất đối xứng sử dụng xúc tác **41**

Bên cạnh các phản ứng aldol và iminoaldol, phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác cố định trên chất mang rắn cũng được quan tâm nghiên cứu. Một trong những hệ ligand có khả năng tạo phức với các kim loại chuyển tiếp hoặc kim loại đất hiếm, hình thành những xúc tác hiệu quả cho nhiều phản ứng là 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL). Tác giả Shibasaki đã điều chế xúc tác phức La-BINOL cố định lên chất mang polymer theo phương pháp polymer hóa hình thành liên kết ngang (xúc tác **42** H.1.29) (39). Xúc tác **42** được sử dụng trong phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng giữa cyclohexenone và dibenzyl malonate (H.1.29b). Kết quả của phản ứng phụ thuộc nhiều vào điều kiện thực hiện. Trong đó, sử dụng 10 mol% xúc tác trong dung môi tetrahydrofuran ở nhiệt độ 0°C sau thời gian 45 phút phản ứng đạt hiệu suất 53% và độ chọn lọc quang học đạt 85% ee. Tăng hàm lượng xúc tác, thời gian phản ứng, nhiệt độ phản ứng sẽ làm tăng hiệu suất phản ứng, tuy nhiên độ chọn lọc quang học giảm nhẹ. Ví dụ thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thường sẽ cho độ chọn lọc quang học trong khoảng 66 – 78% ee. Điểm hạn chế của phương pháp này là tâm xúc tác không linh động, sự tiếp xúc giữa tác chất và tâm xúc tác bị hạn chế.



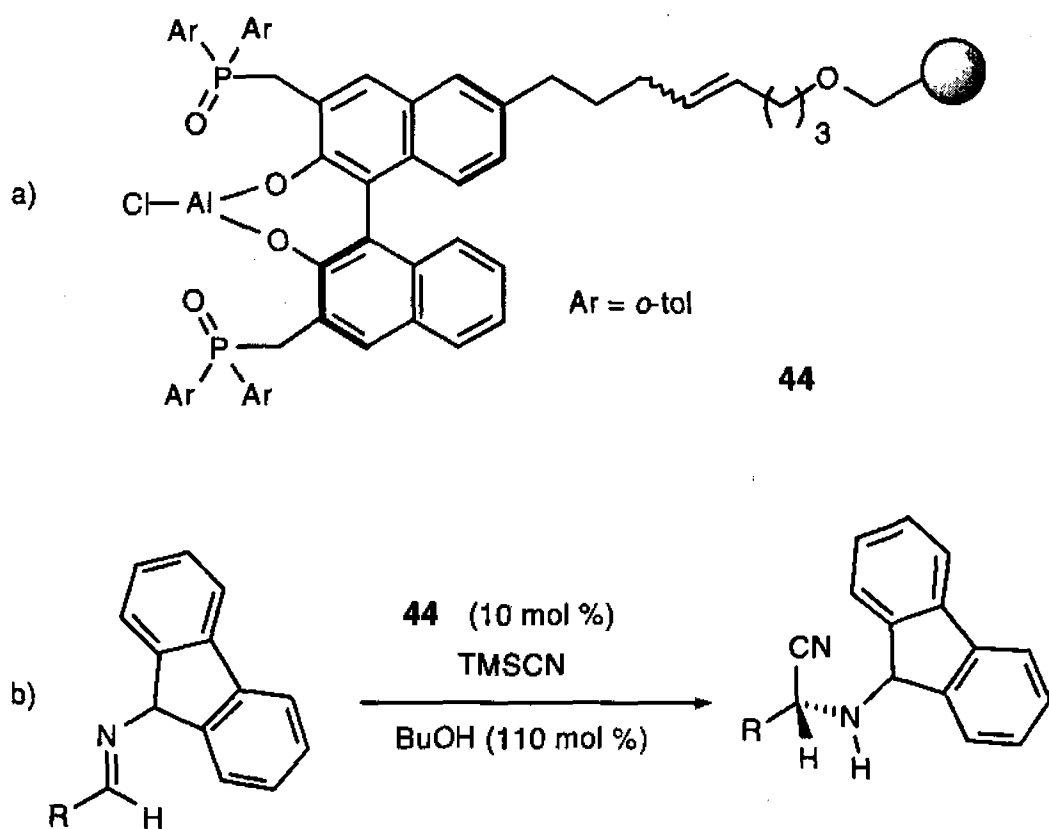
Hình 1.29 Xúc tác La-BINOL cố định trên chất mang polymer **42** (a) và phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác **42** (b)

Cũng nghiên cứu phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác cố định trên chất mang polymer, tác giả Sundararajan đã tổng hợp ligand bất đối xứng họ aminodiol theo phương pháp polymer hoá gốc tự do, từ đó điều chế xúc tác phức aluminium tương ứng (xúc tác **43** H.1.30) (40). Tương tự như xúc tác **42**, xúc tác dạng này cũng có tầm hoạt động kém linh động hơn các trường hợp phức kim loại cố định lên chất mang polymer theo một phía. Hoạt tính xúc tác được khảo sát trong phản ứng giữa 1,3-diphenylpropenone và nitromethane (H.1.30b). Phản ứng cho hiệu suất rất cao, đạt 92%; tuy nhiên độ chọn lọc quang học tương đối thấp, chỉ đạt 51% ee. Trong khi đó, phản ứng giữa 3-phenylacrylate và benzylamine sử dụng xúc tác **43** (H.1.30b) có độ chọn lọc quang học được cải thiện đến 81% ee, tuy nhiên hiệu suất phản ứng giảm xuống chỉ còn 75%. Khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết.



Hình 1.30 Xúc tác phức aluminium cố định trên chất mang polymer **43** (a) và các phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác **43** (b và c)

Phản ứng Strecker là một trong những phản ứng ba thành phần quan trọng, hình thành các amino acid sau khi thủy phân dẫn xuất nitrile tương ứng. Phản ứng Strecker bất đối xứng ít được nghiên cứu trước đây, đặc biệt là các phản ứng sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang rắn. Tuy nhiên, vấn đề này đã thu hút được nhiều quan tâm trong thập kỷ vừa qua. Tác giả Shibasaki đã điều chế xúc tác phức aluminium cố định trên polymer (xúc tác **44** H.1.31a) sử dụng cho phản ứng Strecker bất đối xứng (41). Phản ứng được thực hiện với 10 mol% xúc tác **44**, với sự có mặt của *tert*-butanol ở hàm lượng 110 mol% (H.1.31b). Hiệu suất phản ứng đạt được trên 90% và độ chọn lọc quang học đạt được khoảng 83 – 87% ee (bảng 1.11). Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất khoảng năm lần, tuy nhiên hoạt tính và độ chọn lọc của xúc tác giảm nhẹ. Sau năm lần tái sử dụng, hiệu suất phản ứng giảm xuống còn khoảng 83% và độ chọn lọc giảm xuống còn khoảng 77%.

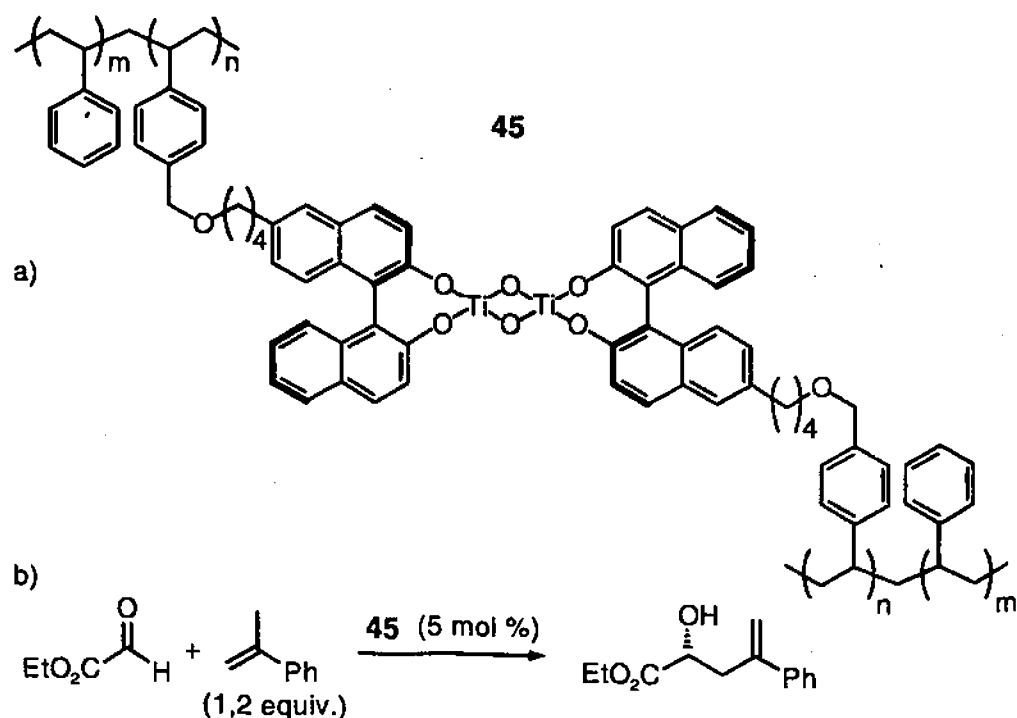


Hình 1.31 Xúc tác phức aluminium cố định trên polymer **44** (a) và phản ứng Strecker bất đối xứng sử dụng xúc tác **44** (b)

Bảng 1.11 Phản ứng Strecker bất đối xứng sử dụng xúc tác **44** ở hình 1.31

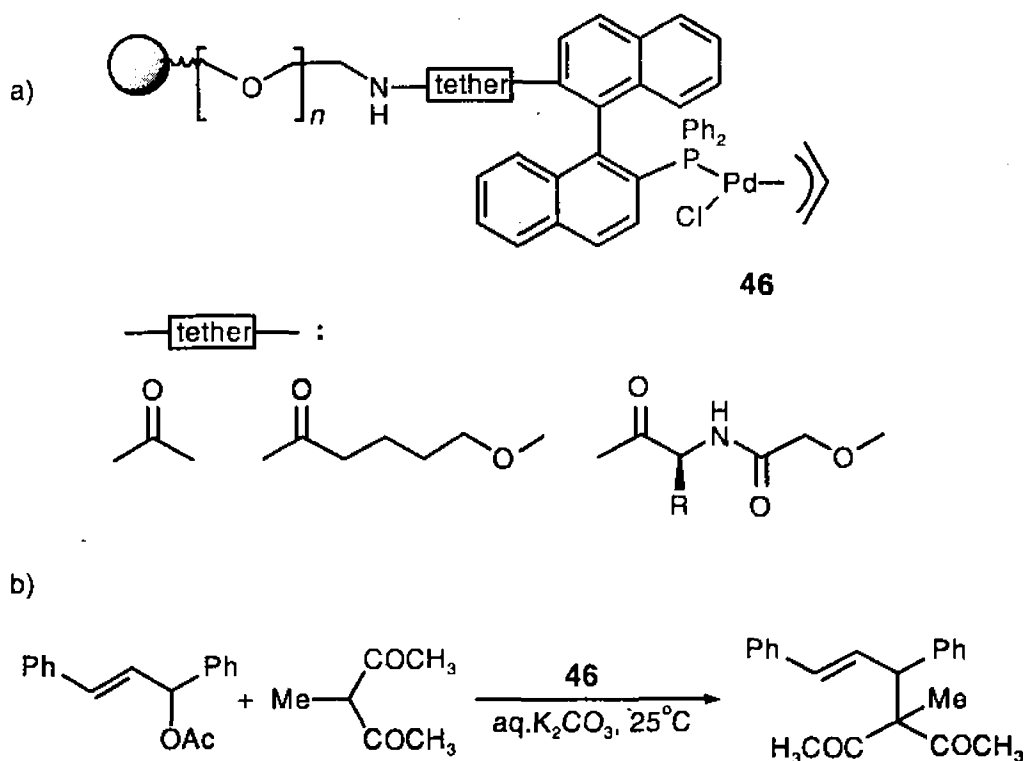
STT	Imine; R =	Thời gian [h]	Hiệu suất [%]	ee [%]
1	Phenyl	60	98	87
2	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	64	100	83
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	59	98	85
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	41	98	83
5	3-Furyl	66	97	86
6	(<i>E</i>)-PhCH=CH	66	96	83

Một loại phản ứng bất đối xứng sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang polymer là phản ứng carbonyl ene. Tác giả Ikegami đã điều chế xúc tác phức Ti-BINOL cố định trên chất mang polystyrene không chứa liên kết ngang (xúc tác **45** H.1.32a) và sử dụng cho phản ứng carbonyl ene bất đối xứng giữa ethyl glyoxylate và isopropenyl benzene (H.1.32b) (**42**). Phản ứng được thực hiện trong nhiều dung môi khác nhau như tetrahydrofuran, dichloromethane, toluene và diethyl ether. Trong đó, sự kết hợp giữa xúc tác **45** và diethyl ether cho kết quả tốt nhất, với hiệu suất đạt 68% và độ chọn lọc quang học đạt 84% ee. Với điều kiện tương tự, phản ứng sử dụng dung môi tetrahydrofuran hầu như không xảy ra, phản ứng trong toluene cho hiệu suất 56% và độ chọn lọc 59% ee, phản ứng trong dichloromethane cho hiệu suất 55% và độ chọn lọc 58%. Xúc tác **45** có thể thu hồi và tái sử dụng năm lần, trong đó hoạt tính và độ chọn lọc của lần tái sử dụng thứ năm vẫn tương tự như trường hợp xúc tác mới.



Hình 1.32 Xúc tác Ti-BINOL cố định trên chất mang polymer **45** (a) và phản ứng carbonyl ene bất đối xứng sử dụng xúc tác **45** (b)

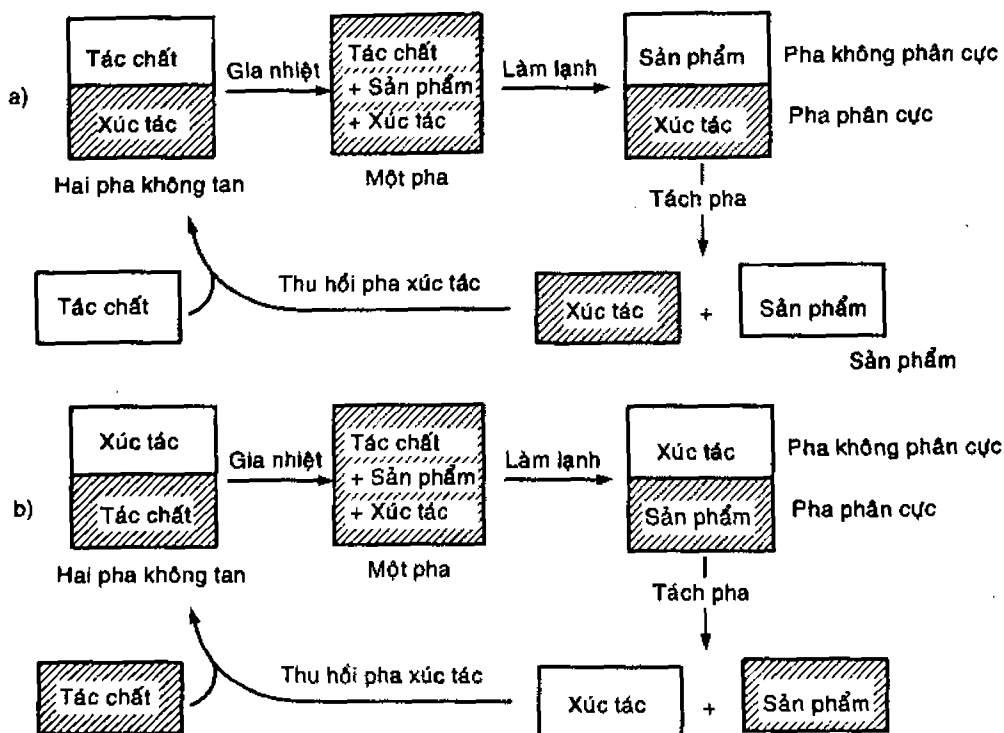
Một loại phản ứng khác mặc dù được nghiên cứu nhiều ở trường hợp xúc tác đồng thể nhưng ít được nghiên cứu sử dụng xúc tác phức trên chất mang rắn là phản ứng thế allylic bất đối xứng. Tác giả Hayashi và Uozumi đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức 2-diphenylphosphino-1,1'-binaphthyl palladium (0) cố định trên chất mang polyethylene glycol **46** (H.1.33a). Xúc tác **46** được sử dụng trong phản ứng thế allylic bất đối xứng giữa 1,3-diphenyl-2-propenyl acetate và 3-methyl-2,4-pentanedione trong dung môi nước với sự có mặt của một base như K_2CO_3 (H.1.33b). Phản ứng sử dụng 2 mol% palladium ở $25^\circ C$ trong thời gian phản ứng 12h, hiệu suất đạt được 75% với độ chọn lọc quang học 81% ee. Tuy nhiên, xúc tác không được thu hồi và tái sử dụng, hoạt tính xúc tác giảm nhanh sau mỗi lần sử dụng. Sau khi phản ứng kết thúc, palladium đen (*palladium black*) xuất hiện trên xúc tác, chứng tỏ phức palladium không bền trong điều kiện phản ứng và do đó xúc tác bị mất hoạt tính.



Hình 1.33 Xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer **46** (a) và phản ứng thế allylic bất đối xứng sử dụng xúc tác **46** (b)

1.3 XÚC TÁC PHỨC TRÊN CHẤT MANG POLYMER HÒA TAN

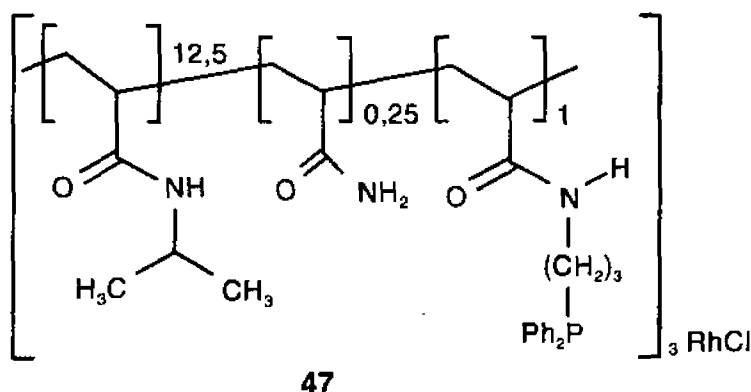
13.1 Phân riêng xúc tác trên chất mang polymer theo nhiệt độ



Hình 1.34 Phân riêng xúc tác trên chất mang polymer theo sự thay đổi của nhiệt độ: (a) Xúc tác tan trong pha phân cực, (b) Xúc tác tan trong pha không phân cực

Quá trình phân riêng hai pha lỏng – lỏng là một trong những quá trình thường gặp trong giai đoạn tách và tinh chế sản phẩm của tổng hợp hữu cơ. Thật vậy, ngay cả trong trường hợp một quá trình tổng hợp hữu cơ chủ yếu chỉ cần giai đoạn chưng cất, lọc hay kết tinh lại thì cũng có một vài giai đoạn trung gian cần đến quá trình trích ly và phân riêng lỏng – lỏng. Các quá trình phản ứng hai pha lỏng – lỏng cũng đã được nghiên cứu trước đây, đã chứng tỏ được ưu điểm trong giai đoạn tách và tinh chế sản phẩm. Tuy nhiên, phản ứng hai pha lỏng – lỏng vẫn còn những điểm hạn chế liên quan đến vấn đề truyền khối giữa hai pha. Trong đó, phản ứng hai pha lỏng – lỏng vẫn chủ yếu xảy ra ở bề mặt phân chia pha và sự tiếp xúc giữa hai pha có ảnh hưởng quan trọng đến tốc độ phản ứng. Để kết hợp ưu điểm của quá trình phân riêng lỏng – lỏng cũng như ưu điểm của xúc tác đồng thể cho trường hợp xúc tác phức trên chất mang polymer, các loại chất mang polymer có độ hòa tan phụ thuộc vào nhiệt độ được sử dụng.

Sử dụng các chất mang polymer có độ tan phụ thuộc nhiệt độ như vậy và với một hệ dung môi thích hợp không tan lẫn vào nhau ở nhiệt độ thường, dưới tác dụng của nhiệt độ, một hệ dung môi tan lẫn vào nhau được hình thành. Tuy nhiên khi hạ thấp nhiệt độ trong quá trình làm nguội, một hệ dung môi không tan lẫn vào nhau được hình thành trở lại (H.1.35). Xúc tác hoặc ligand cố định trên các chất mang polymer này ở nhiệt độ thích hợp sẽ hoạt động như các xúc tác đồng thể trong một pha duy nhất, do đó tận dụng được những ưu điểm của xúc tác đồng thể như hoạt tính và độ chọn lọc cao, không bị hạn chế bởi quá trình truyền khối. Sau khi phản ứng kết thúc, qua quá trình làm nguội, polymer cùng với xúc tác trên chất mang polymer sẽ được tách ra khỏi hỗn hợp sản phẩm nhờ quá trình tách pha cũng như có khả năng thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Ở phương pháp này, có thể sử dụng polymer và xúc tác trên chất mang polymer tan trong pha phân cực; sản phẩm của phản ứng tan trong pha không phân cực (H.1.34a). Cũng có thể sử dụng polymer và xúc tác trên chất mang polymer tan trong pha không phân cực, lúc đó sản phẩm của phản ứng tan trong pha phân cực (H.1.34b) (43).

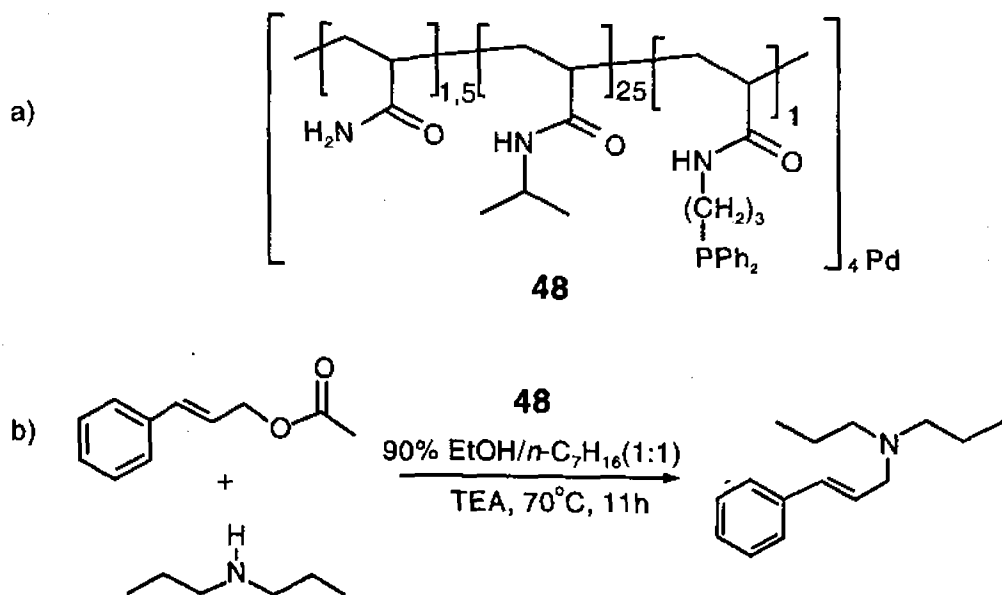


Hình 1.35 Xúc tác phức rhodium cố định trên chất mang polymer hòa tan **47**

Một trong những nhóm nghiên cứu mạnh về các xúc tác phức cố định trên chất mang polymer hòa tan là nhóm nghiên cứu của tác giả Bergbreiter ở Trường Đại học Texas A & M, Hoa Kỳ. Phản ứng đầu tiên sử dụng xúc tác loại này là các phản ứng hydrogen hóa alkene sử dụng xúc tác trên cơ sở phức rhodium (Xúc tác **47** H.1.35) (44). Phản ứng hydrogen hóa 1-dodecene và 1-octene trên xúc tác **47** được thực hiện trong hỗn hợp dung môi ethanol 90% / nước và heptane. Ở 25 °C, các alkene này tan chủ yếu trong heptane trong khi xúc tác chủ yếu tan trong pha ethanol / nước, và do đó phản ứng không xảy ra. Tuy nhiên ở 70 °C, hỗn hợp phản ứng trở thành một pha duy nhất, và phản ứng xảy ra dễ dàng. Ở nhiệt độ này, phản ứng xảy ra gần như tương tự với trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể

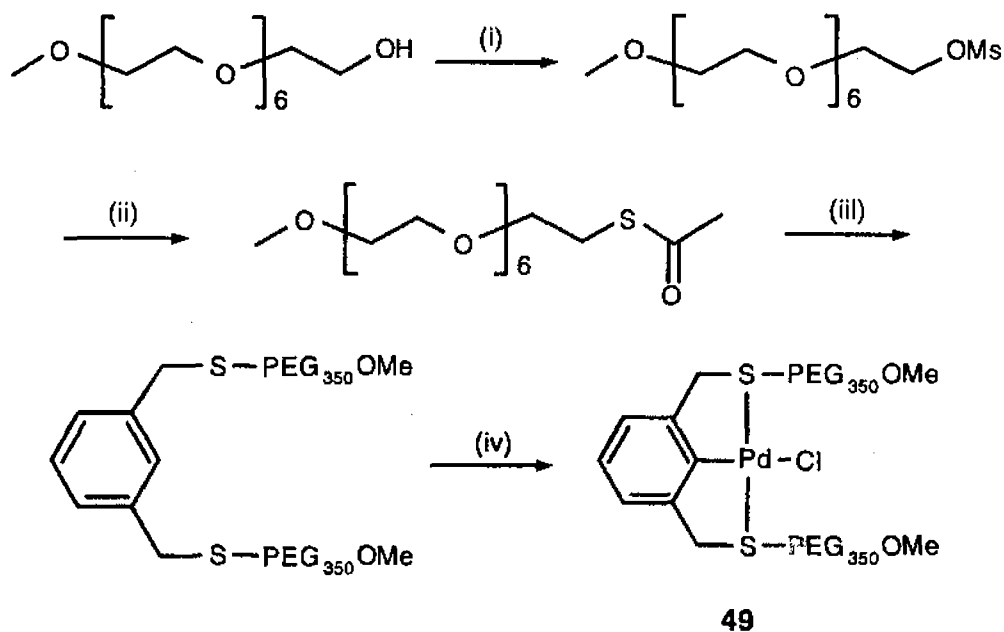
$\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$. Tuy nhiên khác với xúc tác $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, xúc tác **47** trong pha ethanol / nước được tách ra khỏi sản phẩm phản ứng trong pha heptane dễ dàng bằng cách làm nguội và tách pha như đã trình bày ở trên. Hỗn hợp ethanol / nước chứa xúc tác **47** được tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo bốn lần mà hoạt tính không thay đổi so với xúc tác mới.

Tác giả Bergbreiter cũng sử dụng polymer hòa tan tương tự như trên để điều chế xúc tác phức palladium sử dụng cho phản ứng thế allylic (xúc tác **48** H.1.36a) (44). Phản ứng thế allylic cinnamyl acetate và di-*n*-propylamine được thực hiện trong hỗn hợp các dung môi ethanol 90% / nước chứa xúc tác, và heptane chứa tác chất (H.1.36b). Ở nhiệt độ thường, pha phân cực chứa xúc tác và pha heptane không tan lẫn vào nhau. Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ 70°C khi hỗn hợp phản ứng và xúc tác trở thành một pha duy nhất. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội hỗn hợp phản ứng sẽ thu hồi pha phân cực chứa xúc tác và hỗn hợp này được sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Ở đây, những lần tái sử dụng xúc tác đầu tiên cho hiệu suất phản ứng thấp hơn những lần sau, do một phần sản phẩm vẫn tan vào pha phân cực chứa xúc tác. Sau đó, pha phân cực trở nên bão hòa sản phẩm và không thể tiếp tục hòa tan thêm sản phẩm. Ví dụ hiệu suất thu sản phẩm sau năm lần tái sử dụng xúc tác lần lượt là 80%, 98%, 98%, 100% và 100% tương ứng với lần tái sử dụng xúc tác từ 1 – 5. Phần sản phẩm hòa tan trong pha ethanol / nước sau đó được thu hồi bằng cách trích ly với heptane.



Hình 1.36 Xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer hòa tan **48** (a) và phản ứng thế allylic sử dụng xúc tác **48** (b)

Xúc tác **48** nói trên cũng được sử dụng cho các phản ứng ghép đôi Heck, Suzuki và Sonogashira trong các hệ dung môi hai pha như đã trình bày (45). Hệ xúc tác có khả năng thu hồi theo phương pháp đã trình bày và tái sử dụng ít nhất ba lần mà hiệu suất không thay đổi đáng kể, vẫn đạt trên 95% ở lần tái sử dụng thứ ba. Hệ dung môi ethanol 90% / nước và heptane nói trên phù hợp cho phản ứng giữa iodobenzene với *tert*-butyl acrylate, phenylboronic acid và phenylacetylene; tuy nhiên phản ứng với styrene và dẫn xuất không xảy ra trong hệ dung môi này. Thay vào đó, hỗn hợp 1:1 của dimethylacetamide và heptane ở 90°C có hiệu quả đối với trường hợp này. Gần đây, tác giả Bergbreiter đã điều chế một xúc tác phức palladium cố định trên oligo ethylene glycol sử dụng cho phản ứng Heck của nhiều dẫn xuất của iodobenzene (xúc tác **49** H.1.37) (46). Phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp dung môi dimethylacetamide 10% / nước và heptane. Sử dụng phương pháp thu hồi xúc tác nói trên, hệ xúc tác **49** trong pha phân cực có thể được tái sử dụng bốn lần mà hoạt tính không đổi. Kết quả phân tích hàm lượng palladium trong pha heptane cho thấy lượng xúc tác mất vào pha không phân cực hầu như không đáng kể.

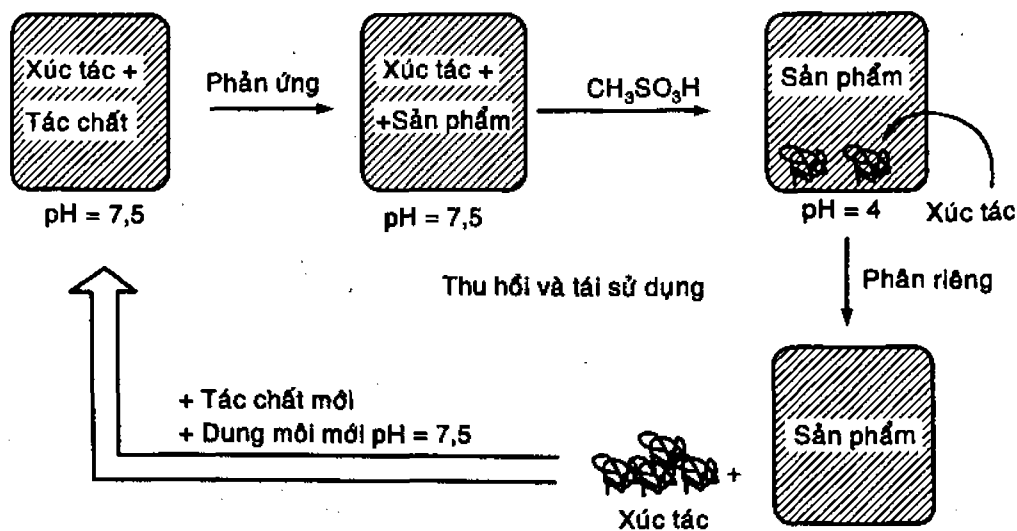


- (i) MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 25°C, 24h; (ii) KSCOCH₃, DMF, 75°C, 24h;
 (iii) 1) NaOMe, MeOH, N₂, 2) α, α'-dichloro-*m*-xylene, 60°C, 24h;
 (iv) 1) Pd(PhCN)₂Cl₂, CH₃CN, 25°C, 24h 2) 80°C, 24h.

Hình 1.37 Điều chế xúc tác phức palladium cố định trên oligo ethylene glycol **49** sử dụng cho phản ứng Heck

1.3.2 Phân riêng xúc tác trên chất mang polymer theo pH

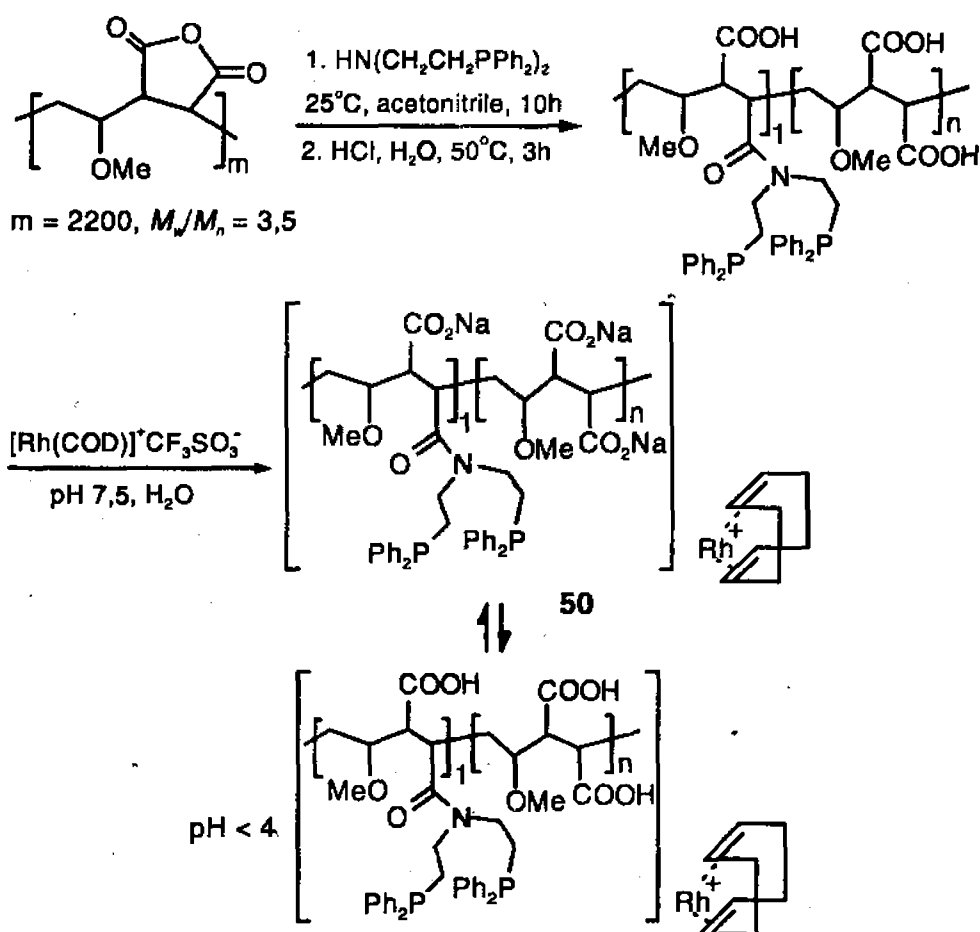
Các polymer như polyacrylic acid hay polyethylenimine có độ hòa tan phụ thuộc vào pH, và dựa vào đặc tính này người ta điều chế các ligand hay xúc tác phức cố định trên chất mang polymer với độ tan có thể điều khiển được. Trong đó, khi thực hiện phản ứng, pH của dung dịch phản ứng được điều chỉnh sao cho xúc tác trên chất mang polymer thích hợp sẽ tồn tại ở dạng hòa tan trong dung dịch. Phản ứng lúc đó xảy ra ở dạng đồng thể, và do đó tận dụng được những ưu điểm của phản ứng đồng thể như không bị quá trình truyền khối không chế. Sau khi phản ứng kết thúc, điều chỉnh pH của dung dịch để chuyển xúc tác trên chất mang polymer về dạng không tan, từ đó tách và thu hồi xúc tác dựa vào quá trình phân riêng hai pha lỏng – rắn. Xúc tác được thu hồi ở dạng rắn, có thể hòa tan trong dung dịch phản ứng mới nếu pH được điều chỉnh thích hợp (H.1.38).



Hình 1.38 Phân riêng, thu hồi và tái sử dụng xúc tác trên chất mang polymer có độ tan thay đổi theo pH dung dịch

Về mặt nguyên tắc, phương pháp tách và thu hồi xúc tác trên chất mang polymer dựa vào pH của dung dịch có thể được áp dụng cho nhiều xúc tác tan trong nước. Tuy nhiên trong thực tế, ứng dụng của phương pháp này còn được sử dụng rất hạn chế. Trong đó xúc tác rhodium trên chất mang copolymer của maleic anhydride – methyl vinyl ether được nghiên cứu nhiều (xúc tác 50 H.1.39). Các ligand trên cơ sở phosphine được liên kết với copolymer này để hình thành các polymer chứa các nhóm carboxylic acid, và các nhóm chức này làm cho polymer có độ hòa tan thay đổi theo pH. Xúc tác 50 tan được trong dung dịch có pH lớn hơn 7,5 do các nhóm acid chuyển

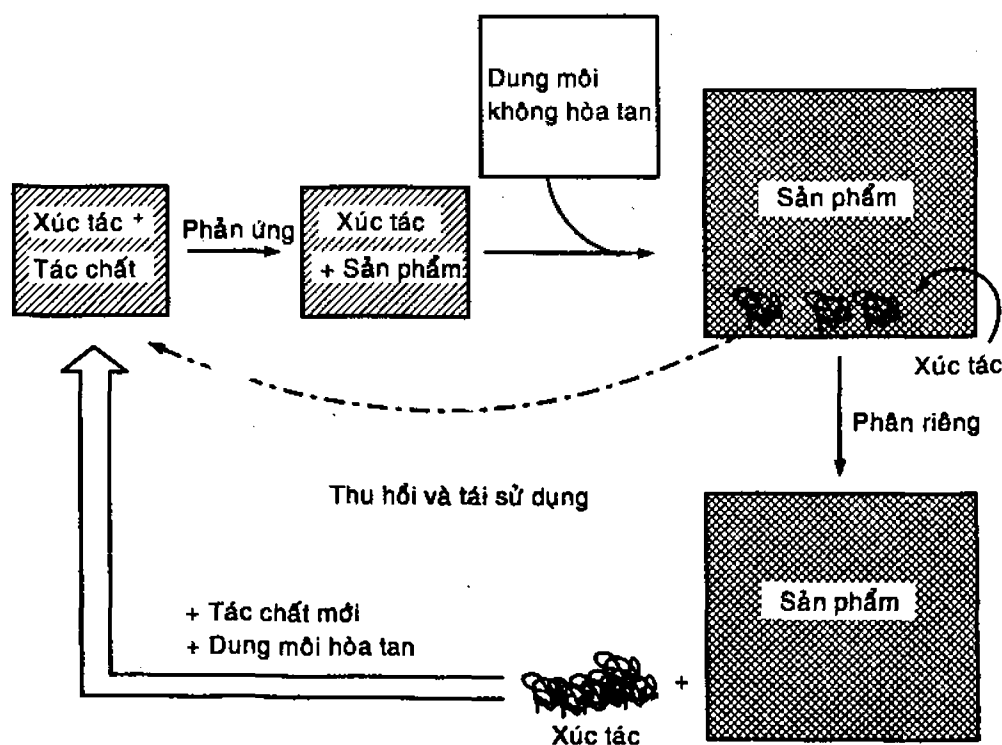
thành dạng muối carboxylate hòa tan, và không tan trong dung dịch có pH nhỏ hơn 4 do các nhóm acid được hoàn nguyên. Xúc tác **50** được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các alkene hòa tan trong nước và phản ứng xảy ra đồng thể ở pH 7,5. Sau khi phản ứng kết thúc, thêm $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ để điều chỉnh pH dung dịch về khoảng 4, xúc tác trở thành dạng không tan và được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp ly tâm (H.1.38). Thêm tác chất mới và điều chỉnh dung dịch về pH 7,5 tái hòa tan xúc tác này, và phản ứng tiếp tục xảy ra. Xúc tác **50** có hoạt tính giảm nhẹ so với xúc tác đồng thể dạng monomer tương ứng. Ví dụ phản ứng hydrogen hóa allyl alcohol sử dụng xúc tác **50** có tốc độ phản ứng vào khoảng 50%, phản ứng hydrogen hóa *N*-isopropylacrylamide có tốc độ vào khoảng 90%, so với các phản ứng sử dụng xúc tác monomer tương ứng (47).



Hình 1.39 Xúc tác rhodium trên chất mang polymer **50** có độ tan thay đổi theo pH

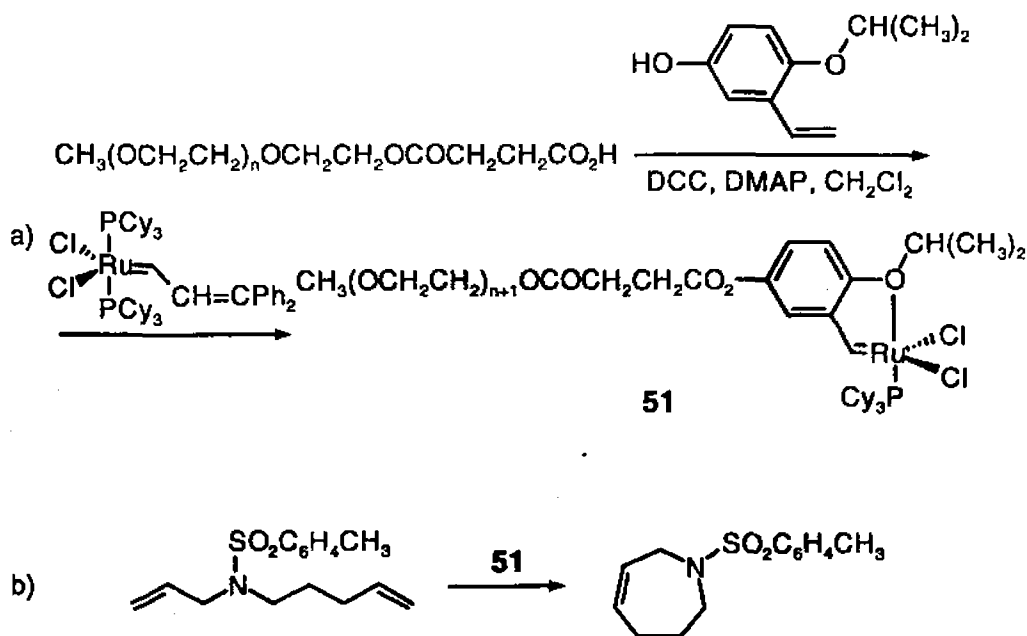
1.3.3 Phân riêng xúc tác trên chất mang polymer theo phương pháp kết tủa

Thêm một lượng lớn dung môi không hòa tan polymer vào một dung dịch polymer sẽ làm kết tủa polymer ra khỏi dung dịch. Từ đó, có thể phân riêng polymer và pha lỏng bằng các phương pháp cơ học như lọc hoặc ly tâm. Lợi dụng tính chất này, các xúc tác trên chất mang polymer hòa tan được điều chế, sử dụng cho phản ứng, và sau đó được thu hồi bằng phương pháp kết tủa bởi dung môi thích hợp (H.1.40). Đây là phương pháp được sử dụng sớm nhất để thu hồi xúc tác trên chất mang polymer hòa tan, phát huy được ưu điểm của một xúc tác hòa tan như không bị khống chế bởi quá trình truyền khối, và kết hợp với ưu điểm của quá trình phân riêng lỏng – rắn để thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Đây là phương pháp được áp dụng nhiều nhất cho các xúc tác phức hoặc các ligand cố định lên chất mang là các poly(alkene oxide) như polyethylene glycol – là những polymer dễ tan trong dung môi nước (43, 48).



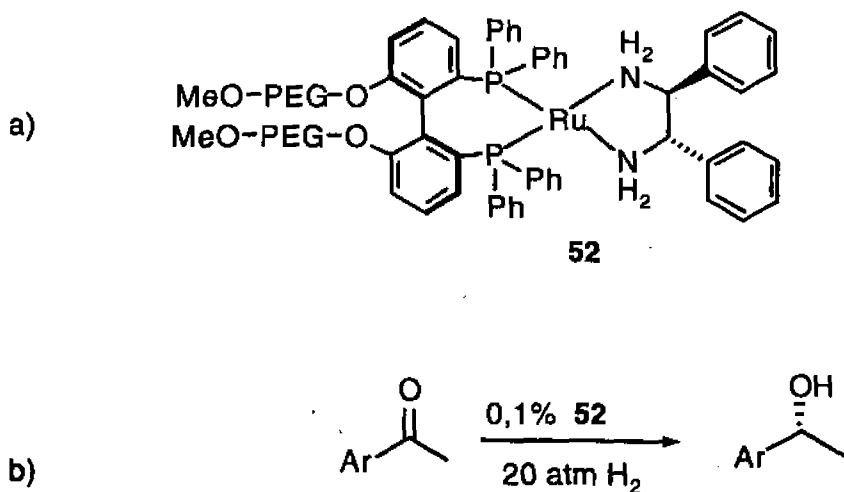
Hình 1.40 Phân riêng, thu hồi và tái sử dụng xúc tác trên chất mang polymer theo phương pháp kết tủa bằng dung môi thích hợp

Tác giả Yao đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức của ruthenium sử dụng cho phản ứng metathesis (xúc tác **51** H.1.41a) (49). Bắt đầu từ polyethylene glycol monomethyl ether, phản ứng với succinic anhydride hình thành dẫn xuất carboxylic acid tương ứng. Phản ứng ester hóa giữa dẫn xuất acid này với 2-isopropoxy-5-hydroxystyrene và sản phẩm ester hóa được cho phản ứng với phức ruthenium, hình thành xúc tác **51**. Xúc tác này tan trong dung môi dichloromethane, nhưng không tan trong dung môi không phân cực hoặc có độ phân cực kém như diethyl ether. Phản ứng metathesis được thực hiện trong dung môi dichloromethane sử dụng 5 mol% xúc tác **51**. Sau khi phản ứng kết thúc, diethyl ether lạnh và khan được thêm vào để kết tủa xúc tác, và xúc tác được tách ra bằng phương pháp lọc. Xúc tác này có hoạt tính cao trong phản ứng đóng vòng metathesis (*ring-closing metathesis*) ngay cả trong điều kiện tiếp xúc với không khí mà không cần khí trơ (H.1.41b). Có thể thu hồi và tái sử dụng xúc tác này ít nhất tám lần mà hoạt tính xúc tác thay đổi không đáng kể, trong đó độ chuyển hóa đạt 98% ở lần sử dụng thứ nhất và giảm nhẹ xuống còn 92% ở lần tái sử dụng thứ tám. Ngoài phản ứng giới thiệu ở hình 1.41b, xúc tác **51** còn thể hiện hoạt tính cao trong một dãy các alkene khác nhau. Ở các phản ứng này, quy trình sử dụng, thu hồi và tái sử dụng xúc tác cũng được thực hiện tương tự như trên.



Hình 1.41 Xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang polymer **51** sử dụng cho phản ứng metathesis (a) và phản ứng đóng vòng metathesis sử dụng xúc tác **51** (b)

Cũng nghiên cứu xúc tác phức cố định trên polyethylene glycol hòa tan, tác giả Wang đã nghiên cứu trên phức biphenylbisphosphine (BIPHEP)-Ru/chiral diamine (1,2-diphenylethylenediamine) (xúc tác **52** H.1.42) (50). Phân tử phức ruthenium được liên kết với hai chuỗi polyethylene glycol monomethyl ether. Xúc tác **52** được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các hợp chất ketone thơm khác nhau của benzene, pyridine, naphthalene, thiophene ở áp suất hydrogen khoảng 20 atm. Phản ứng cho hiệu suất cao cũng như độ chọn lọc quang học cao. Đặc biệt, đối với trường hợp 4'-tert-butyl-acetophenone và 1-acetonaphthone, phản ứng có độ chọn lọc quang học đạt lần lượt 96,5 và 95,9 % ee, cao hơn phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Xúc tác cũng được thu hồi theo phương pháp kết tủa như trình bày ở trên, và tái sử dụng ít nhất năm lần mà hoạt tính không giảm đáng kể. Ngoài ra, xúc tác **52** còn bền với không khí, không bị tác động với oxygen hay hơi nước trong không khí, thuận lợi cho việc bảo quản cũng như tái sử dụng xúc tác.

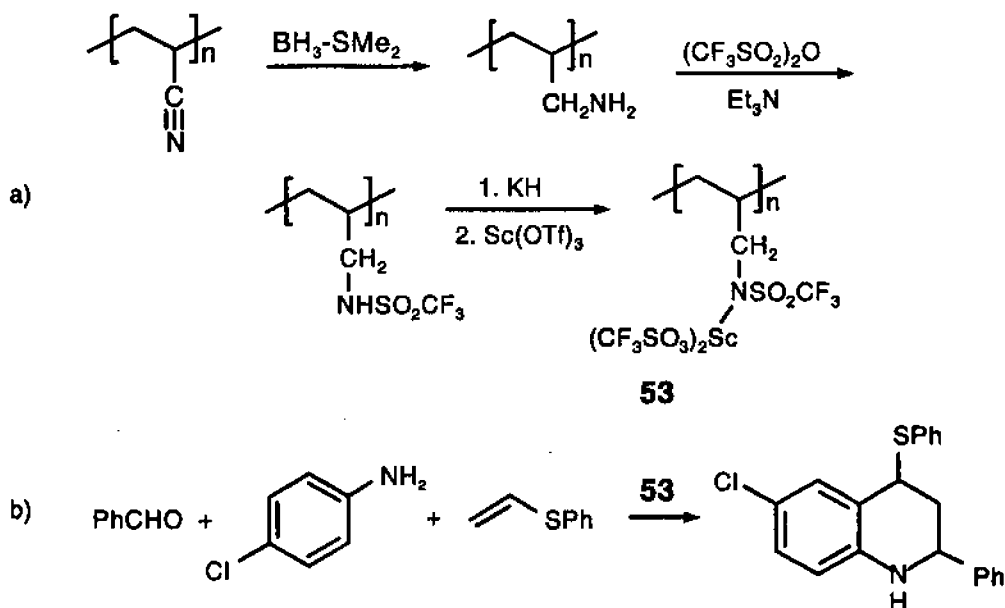


Ar = (substituted)phenyl, 3-pyridyl, thiophen-2-yl, 1-naphthyl

Hình 1.42 Xúc tác phức ruthenium cố định trên polyethylene glycol **52** (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác **52** (b)

Bên cạnh chất mang polymer hòa tan từ polyethylene glycol, các polymer hòa tan khác cũng được sử dụng làm chất mang cho các xúc tác phức. Tác giả Kobayashi đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức scandium cố định trên polyacrylonitrile theo quy trình gồm ba bước bắt đầu từ polyacrylonitrile (xúc tác **53** H.1.43a) (51). Xúc tác này được sử dụng trong quá trình tổng hợp các dẫn xuất của quinoline bằng phản ứng ghép đôi ba thành phần gồm có một alkene, một aldehyde kết hợp với một dẫn

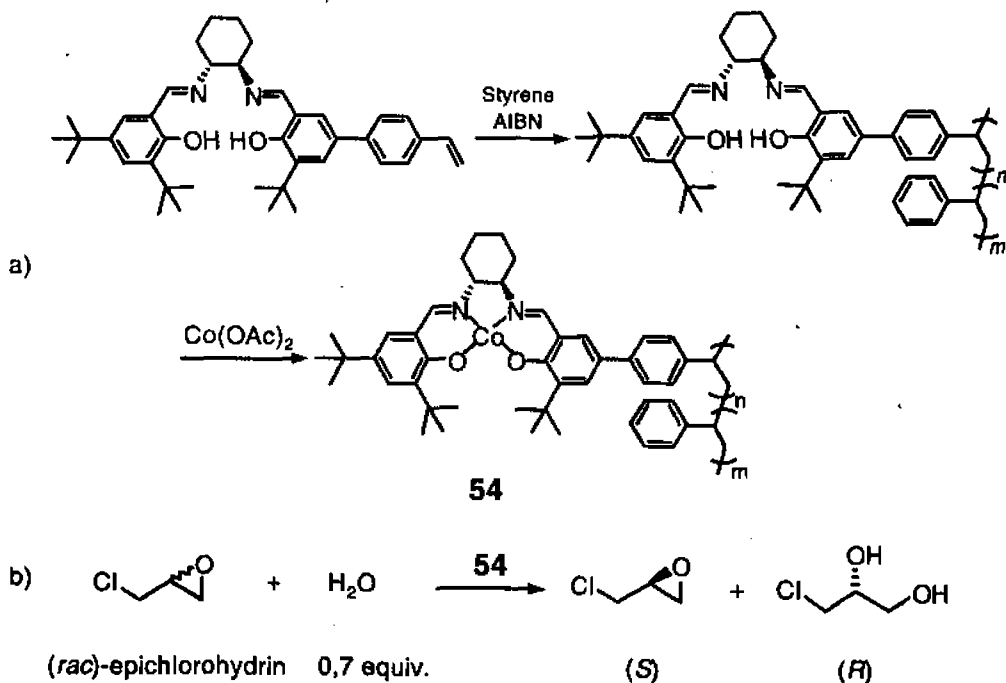
xuất của aniline (H.1.43b). Phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp dung môi gồm có dichloromethane và acetonitrile ở 40°C, ở điều kiện đó xúc tác hòa tan trong dung dịch phản ứng. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ phòng, và hexane được thêm vào để kết tủa xúc tác ra khỏi dung dịch. Xúc tác được thu hồi bằng phương pháp lọc và hầu như toàn bộ lượng xúc tác đều được thu hồi. Xúc tác thu được có khả năng tái sử dụng trong các phản ứng tiếp theo mà hoạt tính vẫn không thay đổi.



Hình 1.43 Xúc tác phức scandium trên chất mang polymer **53** (a) và phản ứng tổng hợp dẫn xuất quinoline sử dụng xúc tác **53** (b)

Cũng nghiên cứu về phản ứng sử dụng xúc tác phức trên chất mang polymer hòa tan, tác giả Jones đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức cobalt họ salen (trên cơ sở xúc tác Jacobsen) bằng phản ứng đồng trùng hợp gốc tự do giữa một ligand họ salen có chứa nhóm styryl và styrene với sự có mặt của chất khơi mào là AIBN (**52**). Polymer thu được sau đó được cho phản ứng với $(\text{CH}_3\text{COO})_2\text{Co}$ để hình thành các phức kim loại tương ứng (xúc tác **54** H.1.44a). Bằng cách này, có thể điều chỉnh được hàm lượng cobalt có mặt bằng cách thay đổi tỷ lệ ligand so với styrene sử dụng trong phản ứng đồng trùng hợp. Kết quả phân tích nguyên tố cho thấy hàm lượng cobalt có mặt trong các xúc tác sử dụng trong nghiên cứu này vào khoảng 0,59 – 1,37 mmol/g. Xúc tác **54** được sử dụng trong phản ứng phân giải thủy động học (*hydrolytic kinetic resolution*) hỗn hợp racemic của epichlorohydrin thành

đồng phân *S* và dẫn xuất diol tương ứng (H.1.44b). Trước khi phản ứng, phức cobalt (II) được oxy hóa thành cobalt (III) ngay trong bình phản ứng bằng acetic acid. Xúc tác **54** hòa tan ngay trong epichlorohydrin, và phản ứng đồng thể xảy ra. Phản ứng cho hiệu suất 53 – 54% và độ chọn lọc quang học trên 99% (cần lưu ý hiệu suất tốt nhất của phản ứng này là 50%). Sau khi phản ứng kết thúc, diethyl ether được cho vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa xúc tác **54**, và xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc hoặc ly tâm. Xúc tác có thể được tái sử dụng ít nhất bốn lần mà hoạt tính thay đổi không đáng kể, hiệu suất vẫn đạt 53% và độ chọn lọc quang học vẫn đạt 98% ee ở lần tái sử dụng thứ tư.

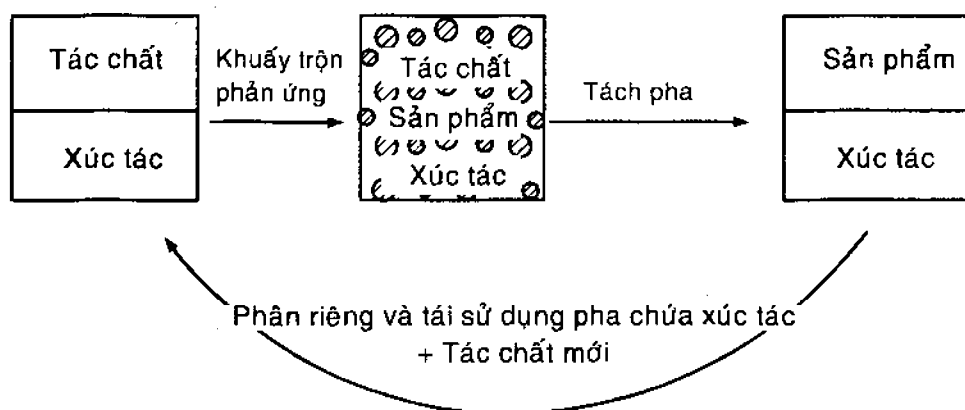


Hình 1.44 Xúc tác phức salen cobalt trên chất mang polystyrene **54** (a) và phản ứng phân giải thủy động học hỗn hợp racemic của epichlorohydrin (b)

1.3.4 Phân riêng xúc tác trên chất mang polymer trong hệ hai pha nước – hữu cơ

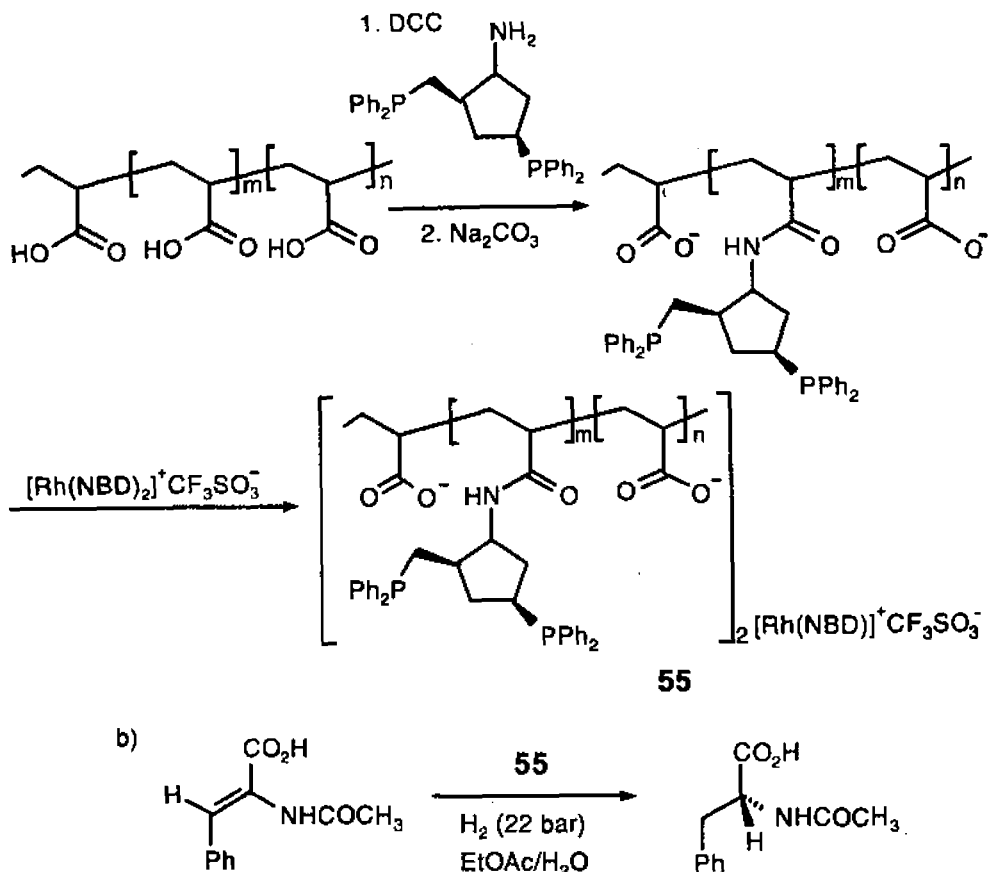
Nước là dung môi thân thiện nhất với môi trường và ngày càng có nhiều công trình nghiên cứu sử dụng dung môi nước cho các phản ứng hóa học. Thông thường xúc tác cho các phản ứng ở đây là những xúc tác có trọng lượng phân tử thấp chứa các nhóm hòa tan như sulfonate. Các xúc tác phức trên chất mang polymer hòa tan trong nước cũng có thể đóng vai trò tương tự như vậy. Các quá trình hóa học trong dung môi nước sẽ được trình bày ở các chương sau, ở đây chỉ tập trung giới thiệu các hệ dung môi hai

pha nước – hữu cơ trong các phản ứng sử dụng xúc tác trên chất mang polymer hòa tan. Trong trường hợp này, hai pha không tan lẫn vào nhau ngay trong cả quá trình phản ứng, và phản ứng có thể xảy ra trong pha hữu cơ chứa các tác chất, hoặc trong pha nước chứa xúc tác, thông thường là ở bề mặt phân chia pha. Diện tích bề mặt phân chia pha được tăng cường nhờ vào quá trình khuấy trộn. Pha nước chứa xúc tác sẽ được thu hồi bằng quá trình phân riêng lỏng – lỏng và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo (H.1.45) (43).



Hình 1.45 Phân riêng, thu hồi và tái sử dụng xúc tác trên chất mang polymer trong hệ hai pha nước – hữu cơ

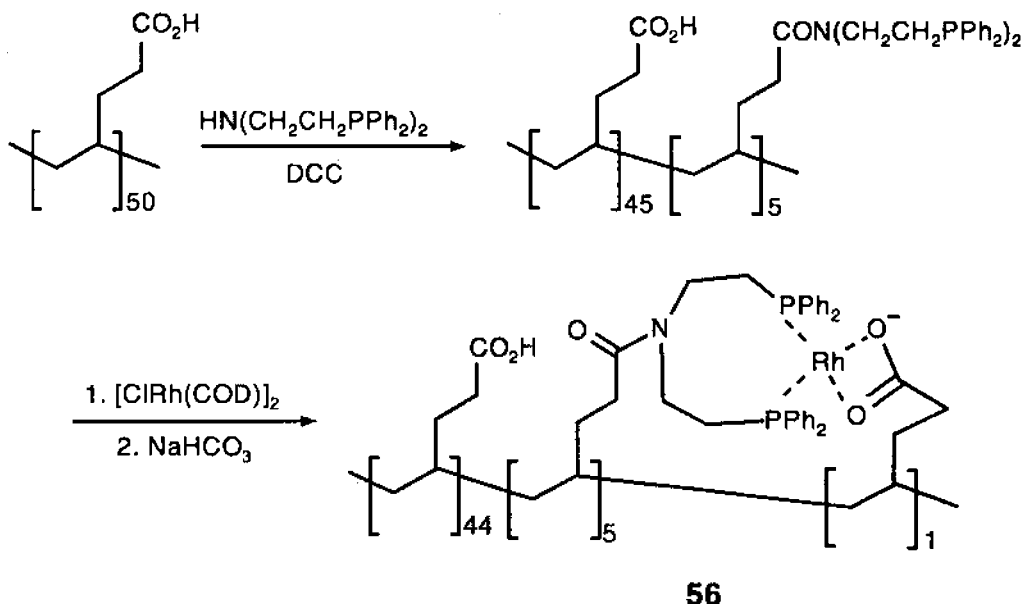
Tác giả Andersson đã điều chế xúc tác phức rhodium trên chất mang polymer hòa tan (xúc tác **55** H.1.46a) sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng (53). Trong đó một số nhóm carboxylic acid trên mạch polymer được cho phản ứng với ligand phosphine chứa nhóm amine để cố định phosphine lên polymer. Các nhóm acid tự do được chuyển hóa thành nhóm carboxylate trong môi trường kiềm sử dụng Na_2CO_3 . Phức rhodium sau đó được hình thành nhờ các ligand phosphine trên mạch polymer. Xúc tác **55** được sử dụng trong phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng của α -acetoamidocinnamic acid trong hệ dung môi hai pha nước – ethyl acetate ở áp suất 22 bar hydrogen. Dưới tác dụng của quá trình khuấy trộn, hai pha được trộn lẫn vào nhau, phản ứng xảy ra tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác phức rhodium monomer tương ứng, với độ chọn lọc quang học đạt 89% ee. Sau khi phản ứng kết thúc, pha nước chứa xúc tác **55** được tách ra và được rửa nhiều lần bằng các dung môi hữu cơ để loại bỏ các phân tử hữu cơ còn tan lẫn vào pha nước. Pha nước chứa xúc tác có thể được thu hồi và tái sử dụng mà hoạt tính và độ chọn lọc hầu như không thay đổi.



Hình 1.46 Xúc tác phức rhodium trên chất mang polymer tan trong nước **55** (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng trong hệ hai pha nước – ethyl acetate (b)

Cũng nghiên cứu về xúc tác phức rhodium cố định trên chất mang polymer dùng cho phản ứng hai pha, tác giả Alper đã bắt đầu bằng poly(4-pentenoic acid) và bis[(diphenylphosphino)ethylamine] để hình thành các ligand họ phosphine tương ứng. Tạo phức các ligand trên chất mang polymer này với [ClRh(COD)]₂ sau đó xử lý với NaHCO₃ sẽ hình thành xúc tác **56** tương ứng (H.1.47) (54). Xúc tác **56** được sử dụng trong điều kiện hai pha nói trên cho phản ứng hydroformyl hóa các alkene như 1-octene và 1-dodecene. Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 16 h với hiệu suất 100%, hình thành hỗn hợp sản phẩm aldehyde mạch thẳng và mạch nhánh theo tỷ lệ 2:1. Phản ứng của các tác chất vinyl ether cho hiệu suất thấp hơn và chủ yếu cho sản phẩm aldehyde mạch nhánh. Phản ứng của các tác chất như styrene, 4-methoxystyrene, 4-halostyrene cho hiệu suất trên 95% khi sử dụng hàm lượng xúc tác 0,15 mol% ở 70°C trong thời gian phản

ứng 24 h. Xúc tác trong pha nước được thu hồi và tái sử dụng theo quy trình mô tả ở hình 1.45, và có khả năng tái sử dụng ít nhất ba lần mà hoạt tính xúc tác không thay đổi. Phân tích hàm lượng rhodium trong pha hữu cơ cho thấy toàn bộ lượng xúc tác tan trong pha nước và không bị mất vào pha hữu cơ.



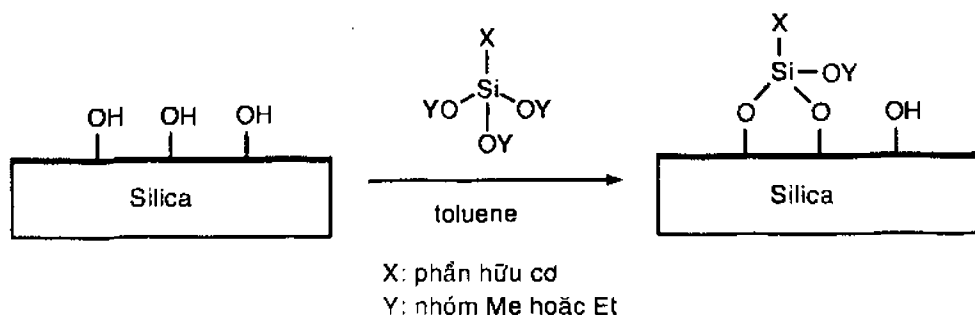
Hình 1.47 Xúc tác phức rhodium cố định trên chất mang poly(4-pentenoic acid) **56**

1.4 XÚC TÁC PHỨC TRÊN CÁC CHẤT MANG SILICA

1.4.1 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu

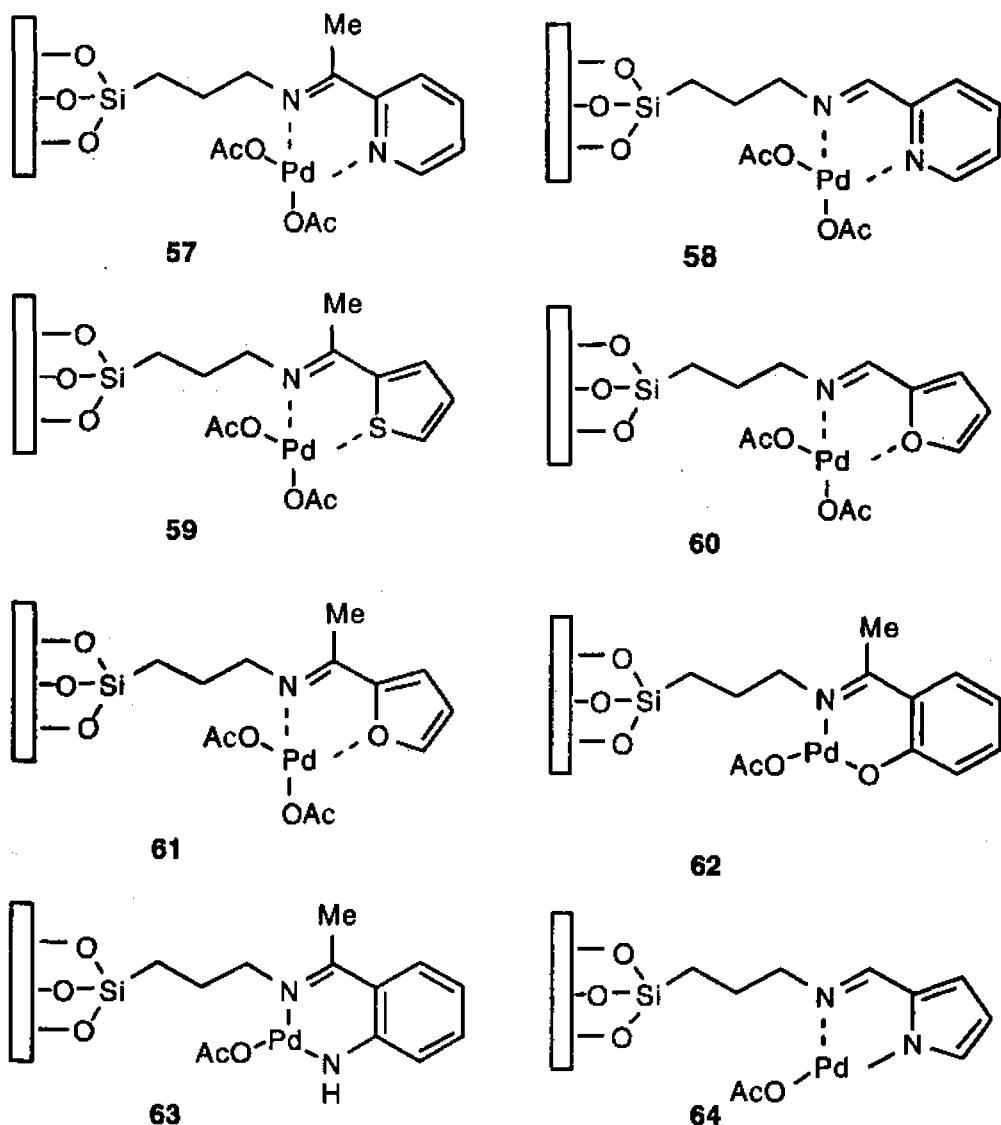
Cố định các xúc tác phức trên chất mang vô cơ như các loại silica có một số ưu điểm so với trường hợp sử dụng các chất mang là polymer hữu cơ đã trình bày ở trên. Trong đó, các ưu điểm nổi bật của chất mang vô cơ là độ bền hóa, độ bền cơ và độ bền nhiệt tốt hơn nhiều so với các chất mang polymer hữu cơ. Do đó chất mang vô cơ thường được lựa chọn cho các phản ứng được thực hiện ở điều kiện nhiệt độ cao hoặc có khuấy trộn mạnh. Tuy nhiên cần lưu ý là các chất mang vô cơ cũng có những nhược điểm vốn có của chúng, đó là sự hạn chế về số lượng các nhóm chức trên bề mặt chất mang vô cơ, và do đó phương pháp cố định các xúc tác phức lên chất mang vô cơ cũng hạn chế hơn. Nhóm chức duy nhất trên bề mặt các loại silica có khả năng tạo liên kết cộng hóa trị là nhóm hydroxyl (-OH). Vì vậy phương pháp thường được sử dụng nhất để cố định xúc tác phức lên bề mặt silica là phương pháp tạo liên kết nhờ phản ứng giữa nhóm -OH và các hợp chất

silane (H.1.48) (55). Phản ứng thường được thực hiện trong dung môi hữu cơ không phân cực như toluene hay hexane khan, trong điều kiện khí trơ như nitrogen hay argon.



Hình 1.48 Phản ứng giữa các nhóm $-OH$ trên bề mặt silica và hợp chất silane

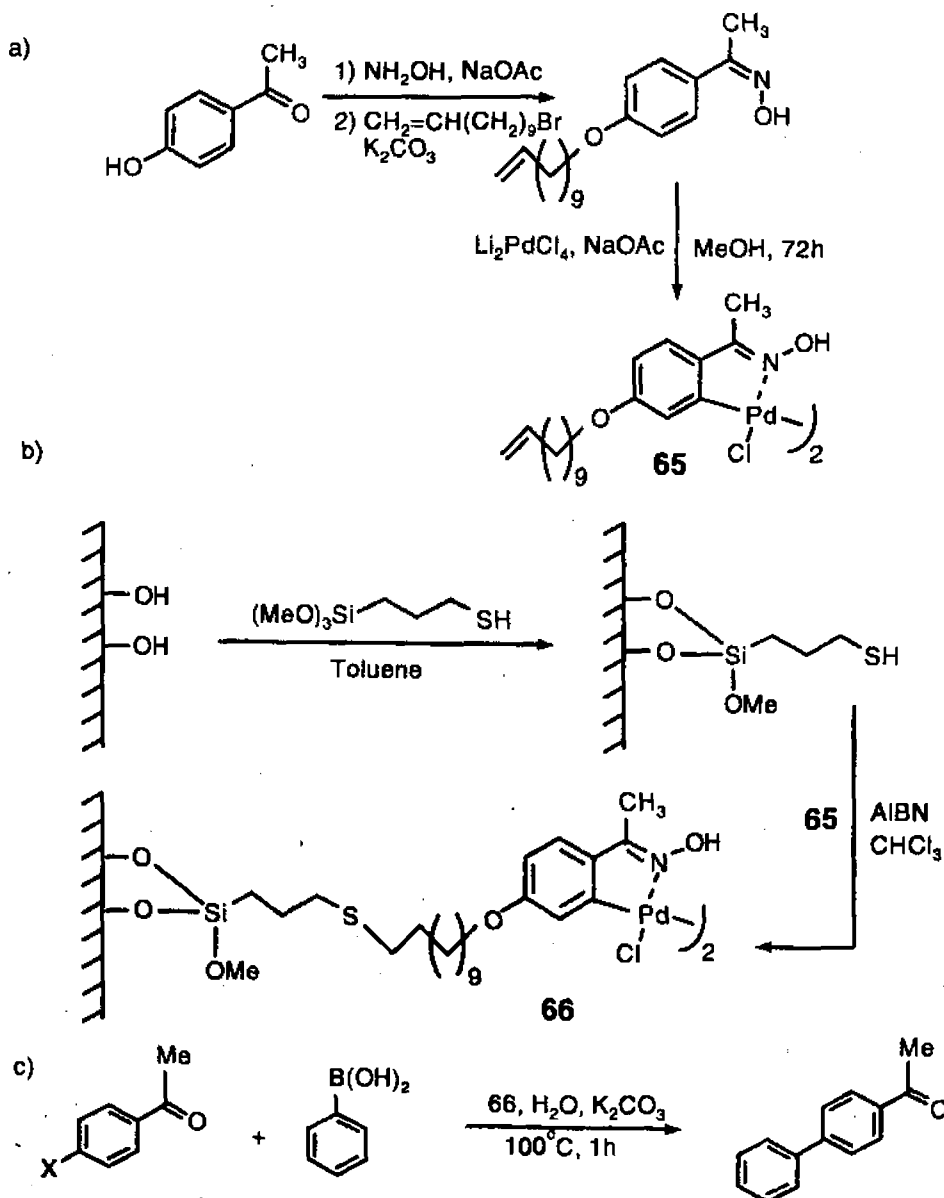
Nhiều công trình khoa học về việc sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang vô cơ đã và đang được công bố, đặc biệt là các công trình về phản ứng hình thành liên kết carbon – carbon nhằm xây dựng bộ khung carbon cho các hóa chất ứng dụng trong công nghiệp dược phẩm hay các hợp chất có hoạt tính sinh học nói chung. Một trong các nghiên cứu đầu tiên về việc sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang silica sử dụng cho phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki được thực hiện bởi tác giả Clark. Trong đó, các ligand họ iminopyridine được cố định lên silica gel nhờ phản ứng của aminopropyl(triethoxysilane) theo quy trình ở hình 1.48. Nhóm amine sau đó được cho phản ứng với 2-pyridinecarbaldehyde để hình thành các ligand họ iminopyridine, và tạo phức với palladium acetate để hình thành các xúc tác tương ứng (xúc tác **57** – **58** H.1.49). Xúc tác **57** được sử dụng cho phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất aryl bromide và phenylboronic acid. Xúc tác **58** được sử dụng cho phản ứng Heck giữa các dẫn xuất của iodobenzene và một số olefin. Các xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng năm lần cho trường hợp phản ứng Heck, và bảy lần cho trường hợp phản ứng Suzuki mà hoạt tính không giảm đáng kể. Phân tích hàm lượng kim loại trong dung dịch sau phản ứng cho thấy hàm lượng palladium hòa tan thấp hơn 0,1 ppm, chứng tỏ hầu hết palladium được giữ lại trên silica sau quá trình phản ứng. Tác giả này sau đó cũng đã nghiên cứu điều chế thêm nhiều xúc tác có cấu trúc tương tự để sử dụng cho các phản ứng ghép đôi carbon – carbon (xúc tác **59** – **64** H.1.49). Các xúc tác này hầu hết ổn định trong điều kiện thực hiện phản ứng, có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần (29, 56).



Hình 1.49 Các xúc tác phức palladium cố định trên chất mang silica 57 – 64 do tác giả Clark thực hiện

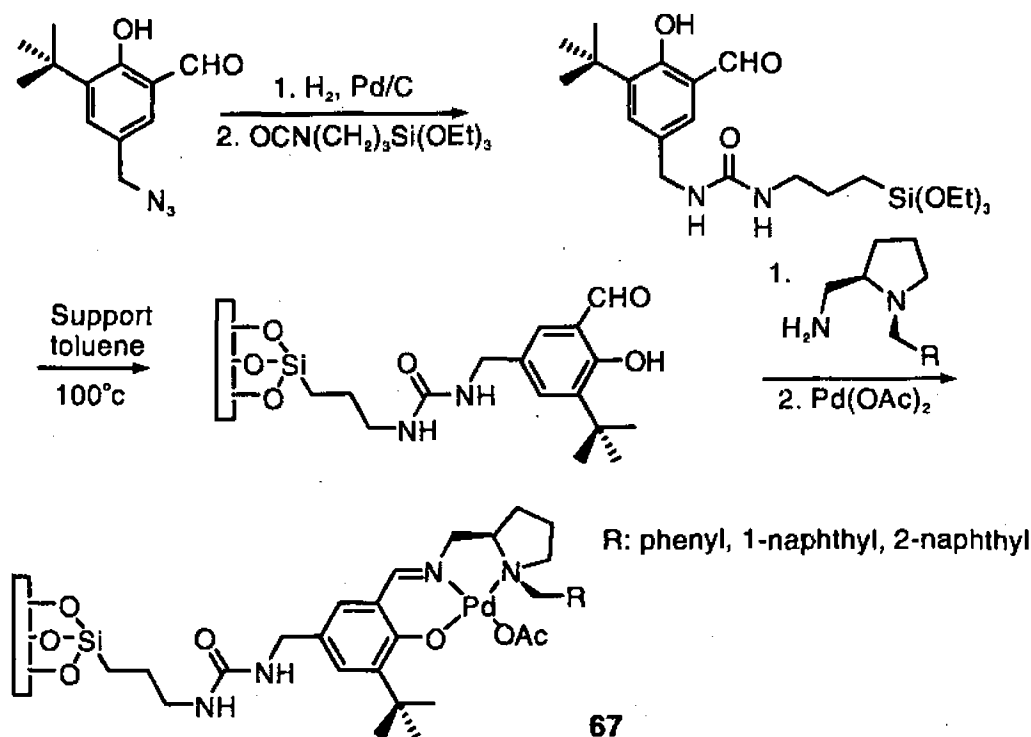
Tác giả Corma đã nghiên cứu cố định phức palladium họ oxime-carbapalladacycle (phức **65** H.1.50a) lên chất mang silica hình thành xúc tác **66** (H.1.50b) và sử dụng xúc tác này cho phản ứng ghép đôi Suzuki của các dẫn xuất aryl bromide hoặc chloride (57). Phương pháp này được thực hiện bằng cách điều chế phức palladium có chứa nhóm alkene đầu mạch, sau đó ghép đôi với silica chứa các nhóm chức mercaptopropyl theo phản ứng gốc tự do sử dụng chất khơi mào AIBN (H.1.51b). Đây là một trong những

phương pháp thông dụng để cố định phức kim loại lên chất mang silica thông qua liên kết thioether. Xúc tác **66** được sử dụng cho phản ứng Suzuki trong dung môi nước ở 100°C , với sự có mặt của xúc tác chuyển pha tetrabutylammonium bromide trong một số trường hợp. Phản ứng của dẫn xuất aryl bromide cho hiệu suất trên 99%, và phản ứng của dẫn xuất chloride cho hiệu suất 91% trong vòng 1 h phản ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng tám lần mà hiệu suất phản ứng không giảm đáng kể.

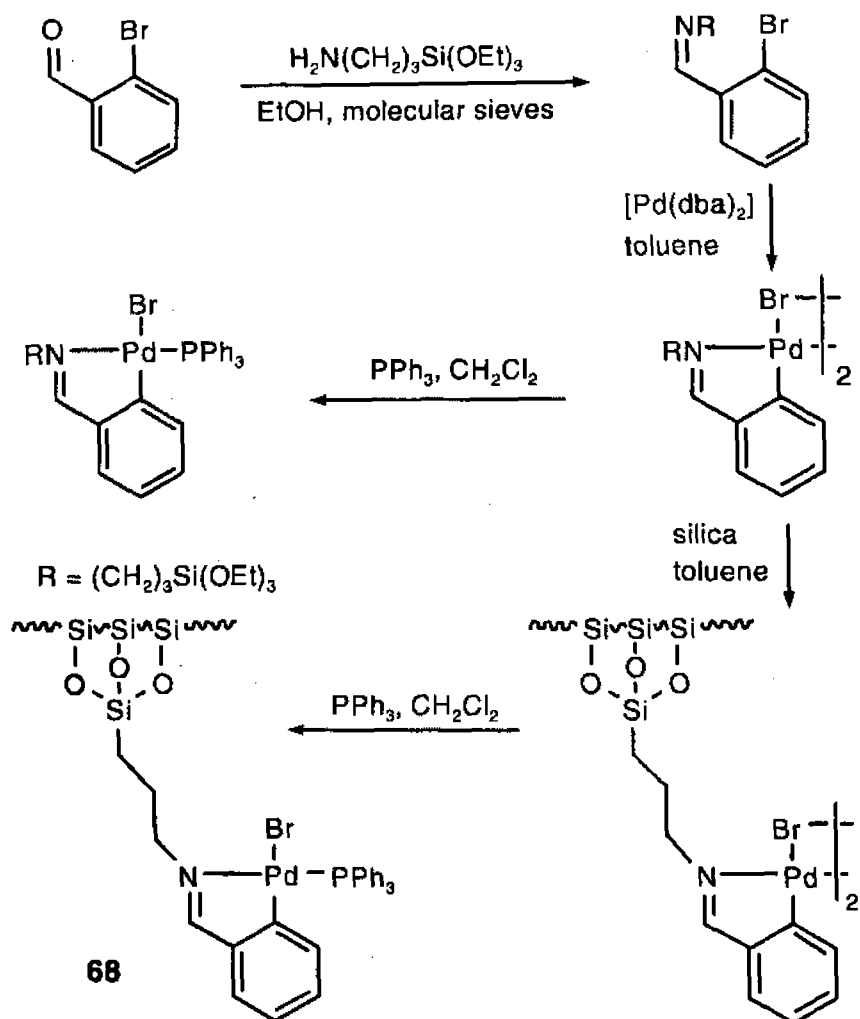


Hình 1.50 Điều chế xúc tác phức palladium cố định trên chất mang silica **66** (a và b) và phản ứng Suzuki sử dụng xúc tác **66** (c)

Tác giả Corma sau đó tiếp tục nghiên cứu cố định phức palladium trên cơ sở schiff base lên các chất mang silica như MCM-41 và một số loại zeolite (xúc tác **67** H.1.51). Xúc tác **67** dựa trên cơ sở ligand 2-*tert*-butyl-4-methyl-6- $\{(E)-[(2S)-1-(1\text{-aryl}methyl)pyrrolidinyl]imino\}$ methylphenol (aryl=phenyl, 1-naphthyl, 2-naphthyl), và sau đó cố định lên silica trong dung môi toluene ở 100°C theo phương pháp mô tả ở hình 1.48. Ligand này được xử lý với palladium acetate để hình thành phức tương ứng. Xúc tác **67** được sử dụng hiệu quả cho phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki của các dẫn xuất aryl iodide và bromide, trong đó dẫn xuất aryl chloride không tham gia phản ứng. Kết quả thực nghiệm cho thấy khi thực hiện phản ứng trong môi trường hai pha ethylene glycol / toluene, xúc tác bền trong điều kiện thực hiện phản ứng và không phát hiện được palladium tan trong hệ dung môi này. Xúc tác trong pha ethylene glycol có khả năng thu hồi và tái sử dụng sáu lần, trong đó sau lần sử dụng thứ nhất hoạt tính xúc tác tăng lên và giảm nhẹ cho những lần tái sử dụng sau đó. Phân tích hàm lượng palladium trên các xúc tác thu hồi cũng như hoạt tính của dung dịch phản ứng sau khi tách xúc tác cho thấy phản ứng thật sự xảy ra dị thể (**58**).



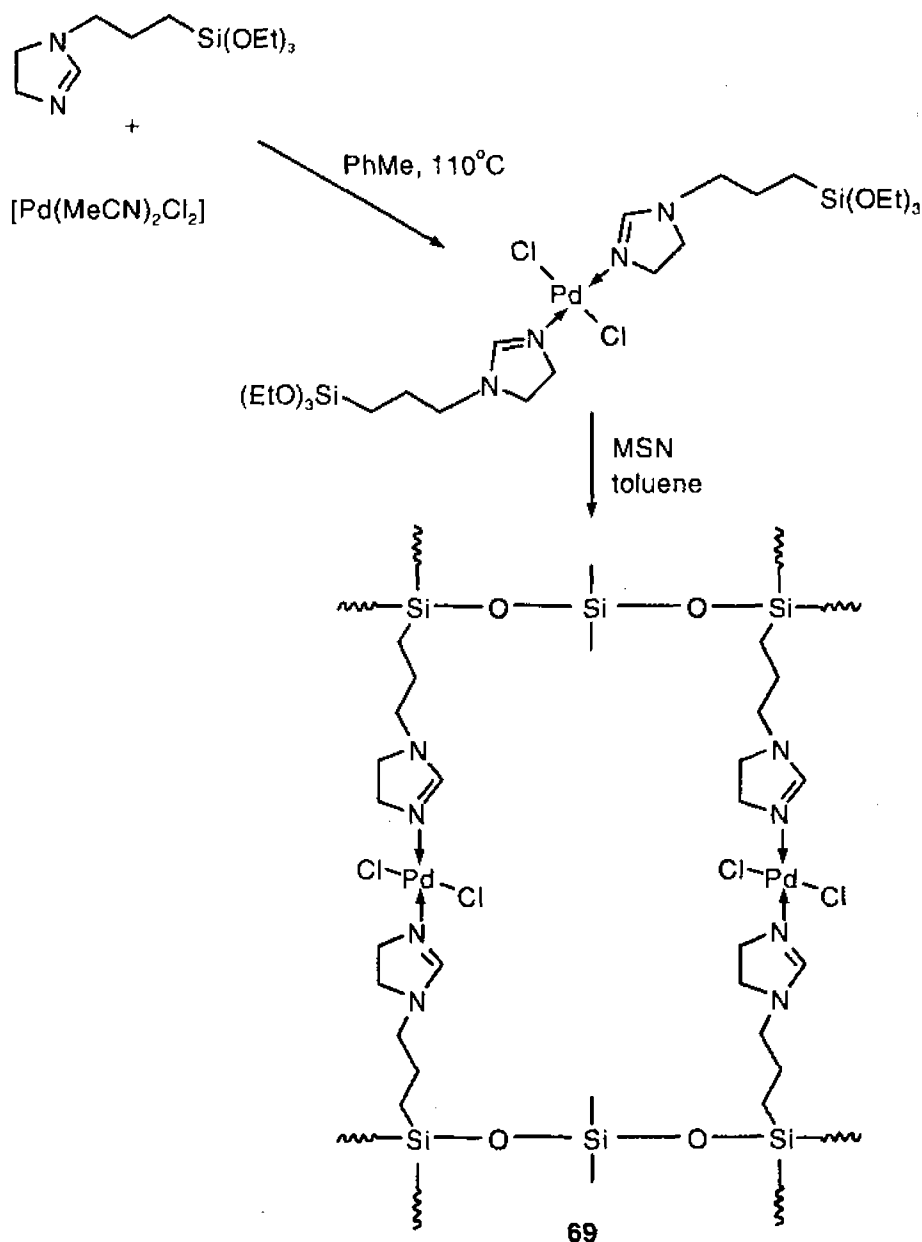
Hình 1.51 Xúc tác phức palladium trên cơ sở schiff base cố định trên MCM-41 và zeolite **67**



Hình 1.52 Xúc tác phức palladium họ imine palladacycle cố định trên chất mang silica **68** sử dụng trong phản ứng Suzuki

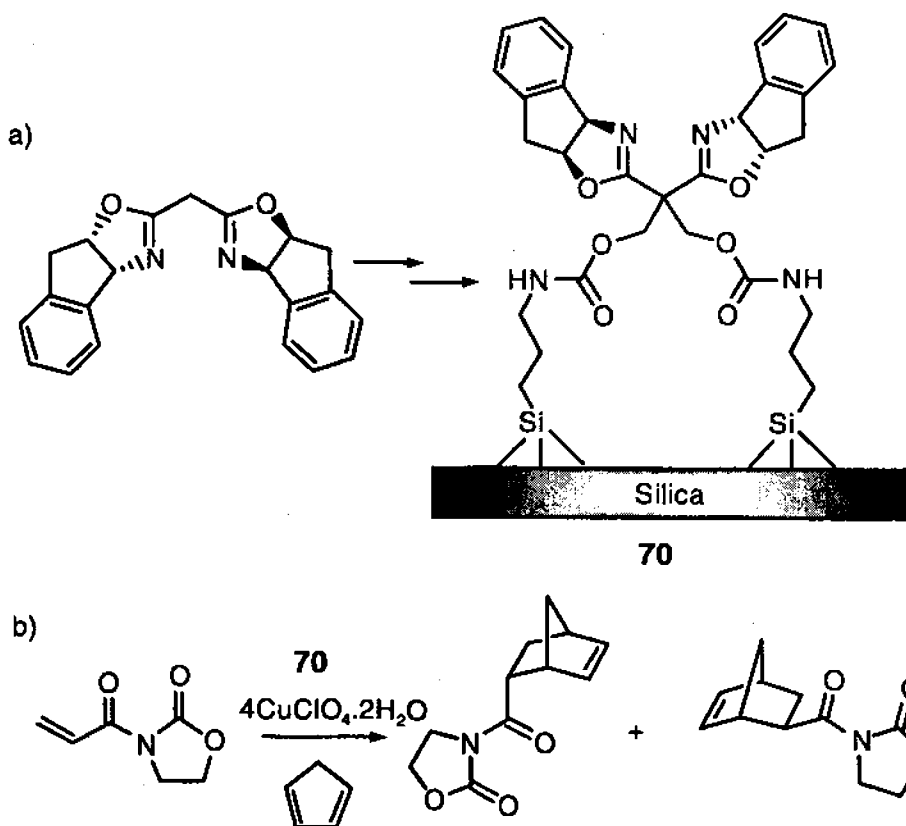
Tác giả Bedford đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức imine palladacycle cố định trên chất mang silica (xúc tác **68** H.1.52) và sử dụng cho phản ứng Suzuki của các dẫn xuất aryl bromide và phenylboronic acid (59). Tác giả bắt đầu từ một dẫn xuất aldehyde, tham gia phản ứng tạo imine với aminopropyltriethoxysilane, và sản phẩm được cố định lên chất mang silica trong dung môi toluene theo phương pháp mô tả ở hình 1.48. Quá trình cố định ligand xảy ra đồng thời với quá trình tạo phức với palladium. Xử lý sản phẩm thu được với triphenylphosphine sẽ hình thành xúc tác tương ứng. Phản ứng Suzuki xảy ra kèm theo sự biến đổi cấu trúc của xúc tác, trong đó phức imine palladacycle được cho là phân hủy thành dạng hạt nano trong quá trình phản ứng. Tuy nhiên xúc tác vẫn có khả năng thu hồi

và tái sử dụng một vài lần cho các phản ứng Suzuki nói trên, mặc dù hoạt tính xúc tác giảm sau mỗi lần tái sử dụng. Xúc tác này không thật sự có hiệu quả xét về mặt sử dụng xúc tác cho phản ứng, tuy nhiên vẫn được sử dụng nhiều trong quá trình nghiên cứu cơ chế phản ứng.



Hình 1.53 Xúc tác phức palladium trên cơ sở dihydroimidazol cố định trên chất mang silica 69 sử dụng cho phản ứng Heck và Suzuki

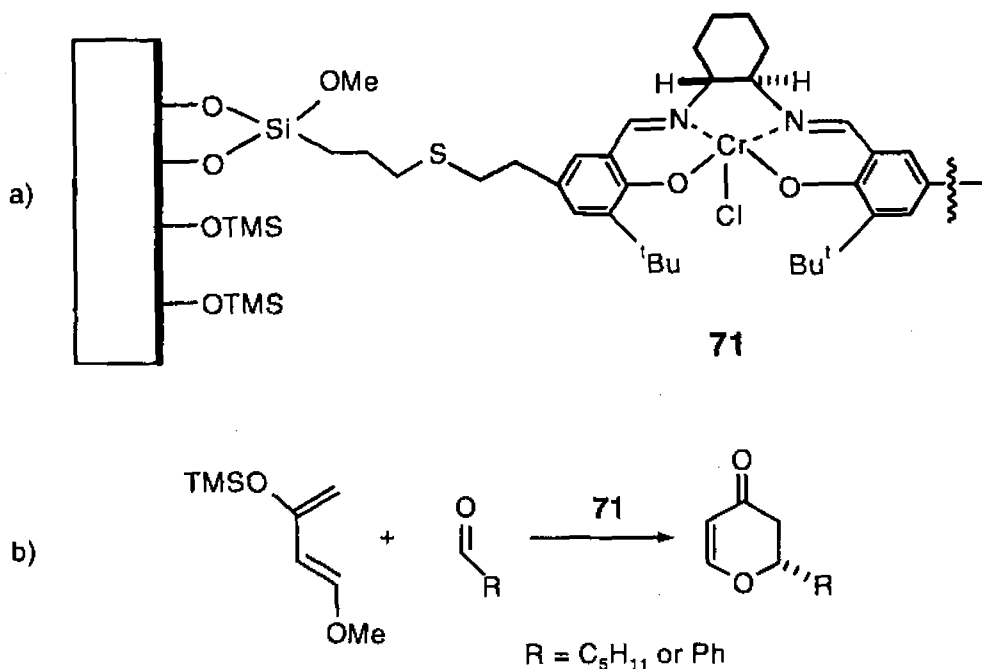
Cũng nghiên cứu về phản ứng ghép đôi Suzuki và Heck sử dụng xúc tác phức palladium cố định trên chất mang silica, tác giả Ozdemir đã bắt đầu từ dẫn xuất 3-4,5-dihydroimidazol-1-yl-propyltriethoxysilane. Tiến hành tạo phức với $[Pd(MeCN)_2Cl_2]$ trong dung môi toluene ở nhiệt độ khoảng $110^\circ C$. hình thành phức palladium tương ứng. Phức palladium chứa hai nhóm chức silane được cố định lên chất mang silica trong dung môi toluene theo phương pháp mô tả ở hình 1.48, thu được xúc tác **69** (H.1.53) (60). Xúc tác **69** được sử dụng cho phản ứng Suzuki và phản ứng Heck của rất nhiều dẫn xuất aryl iodide, bromide và chloride khác nhau lần lượt với phenylboronic acid và styrene. Xúc tác có hoạt tính cao, có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần trong các phản ứng này. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm cho thấy hoạt tính xúc tác giảm nhẹ sau mỗi lần tái sử dụng. Tác giả cũng kết luận rằng hệ ligand trên cơ sở 3-4,5-dihydroimidazol-1-yl-propyltriethoxysilane nói trên có khả năng ngăn ngừa sự phân hủy phức thành palladium dạng kim loại không hoạt động.



Hình 1.54 Ligand bis(oxazoline) cố định trên chất mang silica **70** (a) và phản ứng đóng vòng Diels – Alder sử dụng xúc tác trên cơ sở ligand **70** (b)

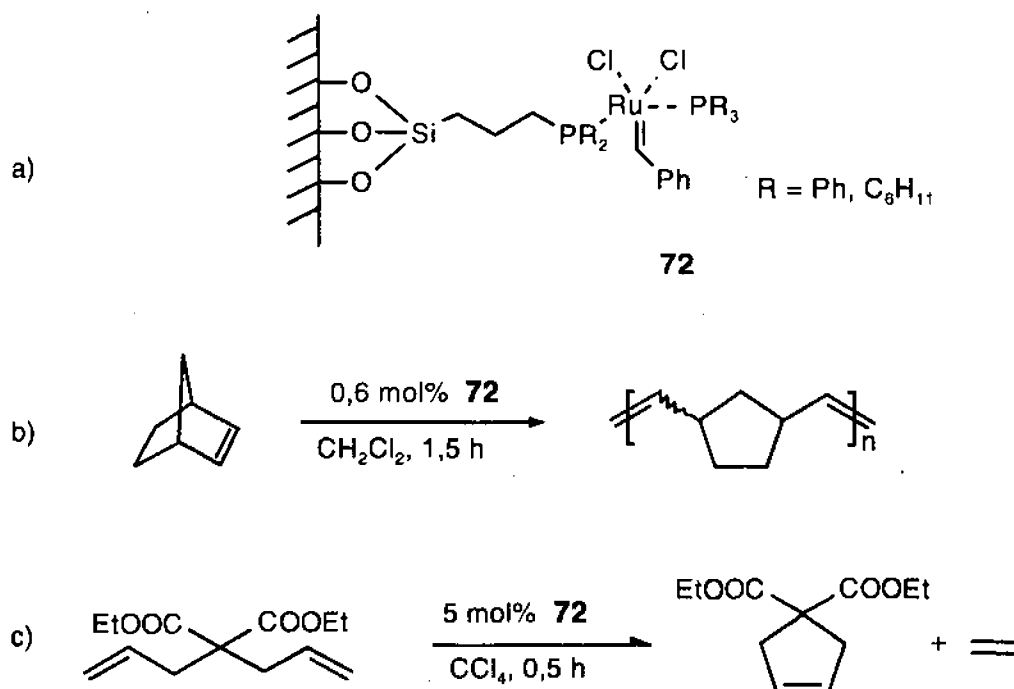
Bên cạnh các phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki, các phản ứng đóng vòng Diels-Alder sử dụng xúc tác trên chất mang silica cũng được quan tâm nghiên cứu. Trong đó, các phản ứng Diels-Alder hình thành các hợp chất có hoạt tính quang học đã và đang thu hút sự chú ý của nhiều nhà khoa học do sản phẩm của các phản ứng này có giá trị sử dụng cao. Tác giả Lemair đã nghiên cứu cố định bis(oxazoline) lên chất mang silica hình thành ligand **70** (H.1.54a) (61). Ligand này được sử dụng trong phản ứng đóng vòng Diels-Alder bất đối xứng giữa 3-acryloyl-2-oxazolidinone và cyclopentadiene với sự có mặt của $\text{CuClO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ để hình thành xúc tác phức đồng (H.1.54b). Phản ứng cho hiệu suất và độ chọn lọc cao, trong đó độ chọn lọc đạt 81% ee khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ thường, và 91% ee ở nhiệt độ -78°C . Mặc dù độ chọn lọc của phản ứng sử dụng xúc tác trên cơ sở ligand **70** thấp hơn phản ứng sử dụng xúc tác bis(oxazoline) đồng thể tương ứng với độ chọn lọc đạt 98% ee ở nhiệt độ -78°C , hệ xúc tác này có khả năng thu hồi và tái sử dụng bốn lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không giảm đáng kể trong khi không thể thu hồi xúc tác đồng thể tương ứng. Một ưu điểm nữa của xúc tác trên cơ sở bis(oxazoline) cố định trên chất mang silica là tương đối bền với độ ẩm của không khí.

Ngoài các xúc tác trên cơ sở bis(oxazoline), các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp cố định trên chất mang silica sử dụng cho các phản ứng thuộc loại Diels-Alder cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Seebach nghiên cứu điều chế phức chromium họ salen (xúc tác Jacobsen) chứa liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ cuối mạch và cố định phức này lên chất mang silica nhờ phản ứng gốc tự do giữa liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ và nhóm $-\text{SH}$ với sự có mặt của chất khơi mào AIBN (xúc tác **71** H.1.55a) (62). Nguyên tắc của phương pháp này đã được trình bày ở hình 1.50. Xúc tác **71** có hoạt tính và độ chọn lọc cao cho phản ứng hetero-Diels-Alder giữa các hợp chất aldehyde với tác chất diene họ Danishefsk (H.1.55b). Độ chọn lọc quang học của phản ứng sử dụng xúc tác **71** tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác phức chromium đồng thể tương ứng. Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất năm lần mà hoạt tính không mất. Trong đó, sau lần sử dụng đầu tiên, độ chọn lọc quang học tăng từ 76% ee lên 83% ee và giá trị này hầu như không thay đổi cho năm lần tái sử dụng tiếp theo. Xúc tác **71** còn được sử dụng cho các phản ứng tổng hợp bất đối xứng khác, sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo.

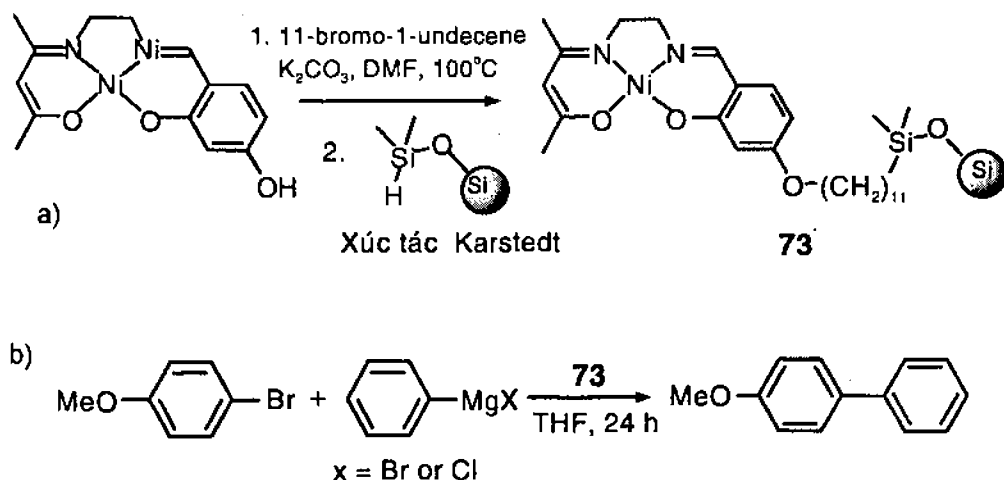


Hình 1.55 Xúc tác phức chromium họ salen cố định trên chất mang silica **71** (a) và phản ứng hetero-Diels-Alder sử dụng xúc tác **71** (b)

Như đã trình bày ở các phần trước, giải Nobel Hóa học 2005 vừa qua được trao cho các công trình liên quan đến xúc tác cho phản ứng metathesis của tác giả Grubbs và cộng sự (17). Theo hướng đi của hóa học xanh, xúc tác phức ruthenium trên cơ sở xúc tác Grubbs được phát triển theo hướng cố định lên các chất mang rắn như polymer hay silica nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Tác giả Jacobs đã cố định phức ruthenium lên silica theo phương pháp trao đổi ligand, hình thành xúc tác **72** (H.1.56a) (63). Xúc tác **72** được sử dụng cho phản ứng polymer hóa mở vòng metathesis (*ring opening metathesis polymerization* – ROMP) của norbornene (H.1.56a), và phản ứng đóng vòng metathesis (*ring closing metathesis* – RCM) của diethyldiallylmalonate (H.1.56b). Phản ứng ROMP được thực hiện trong dung môi dichloromethane ở hàm lượng xúc tác 0,6 mol% trong thời gian 1,5h ở nhiệt độ phòng, thu được sản phẩm polymer với hiệu suất khoảng 70%. Phản ứng ROMP sử dụng xúc tác **72** còn có thể được thực hiện trong dung môi có nước, điều này không thể thực hiện với xúc tác đồng thể tương ứng. Xúc tác **72** còn có hiệu quả với phản ứng RCM ở hàm lượng xúc tác 5 mol% trong dung môi chloroform, đạt được hiệu suất 71% sau 0,5 h phản ứng ở nhiệt độ phòng.



Hình 1.56 Xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang silica **72** (a) và các phản ứng metathesis mở vòng (b) và metathesis đóng vòng (c)



Hình 1.57 Xúc tác phức nickel họ salen cố định trên chất mang silica **73** (a) và phản ứng ghép đôi Kumada sử dụng xúc tác **73** (b)

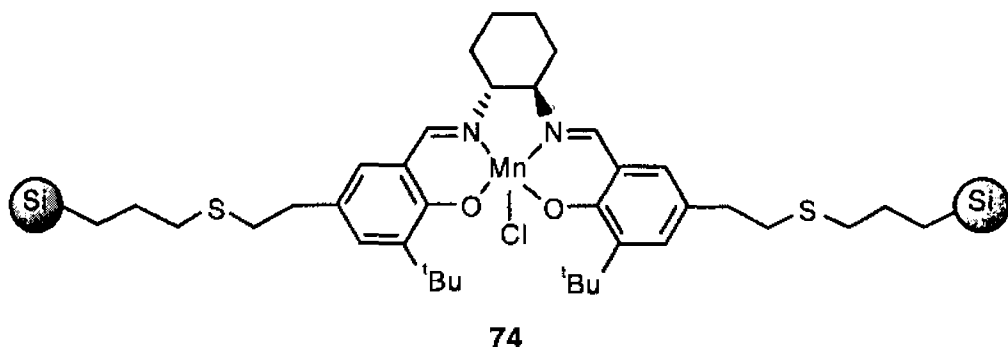
Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon – carbon khác cũng được quan tâm nghiên cứu trong nhiều năm qua là phản ứng ghép đôi

Kumada sử dụng tác chất Grignard. Phản ứng Kumada thường sử dụng phức nickel trên cơ sở phosphine đồng thể, thường gây khó khăn cho khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Tác giả Styring đã nghiên cứu cố định phức nickel trên cơ sở ligand họ salen lên chất mang silica gel (xúc tác 73 H.1.57a), sử dụng cho phản ứng ghép đôi Kumada giữa 4-bromoanisole và phenylmagnesium chloride hay bromide trong dung môi tetrahydrofuran ở nhiệt độ phòng (H.1.57b) (64). Phức nickel họ salen được gắn thêm liên kết C=C đầu mạch của một chuỗi hydrocarbon chứa mười một nguyên tử carbon, sau đó tham gia phản ứng với nhóm $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{H}$ trên bề mặt silica gel biến tính. Nhờ đó, các tâm xúc tác được cố định lên bề mặt chất mang silica giúp cho quá trình tách và thu hồi xúc tác được dễ dàng. Bên cạnh đó, mạch hydrocarbon chứa mười một nguyên tử carbon giúp cho tâm xúc tác linh động hơn, tiếp xúc với tác chất dễ dàng hơn, và do đó xúc tác có hoạt tính tốt hơn trường hợp không chứa mạch hydrocarbon tương ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất ba lần mà hoạt tính không giảm đáng kể. Ngoài ra, nhờ được cố định lên chất mang rắn, xúc tác này còn được sử dụng cho phản ứng Kumada trong micro reactor – một hướng đi khác của hóa học xanh. Vấn đề tổng hợp hữu cơ trong micro reactor sẽ được giới thiệu ở các phần tiếp theo.

1.4.2 Các phản ứng oxy hóa

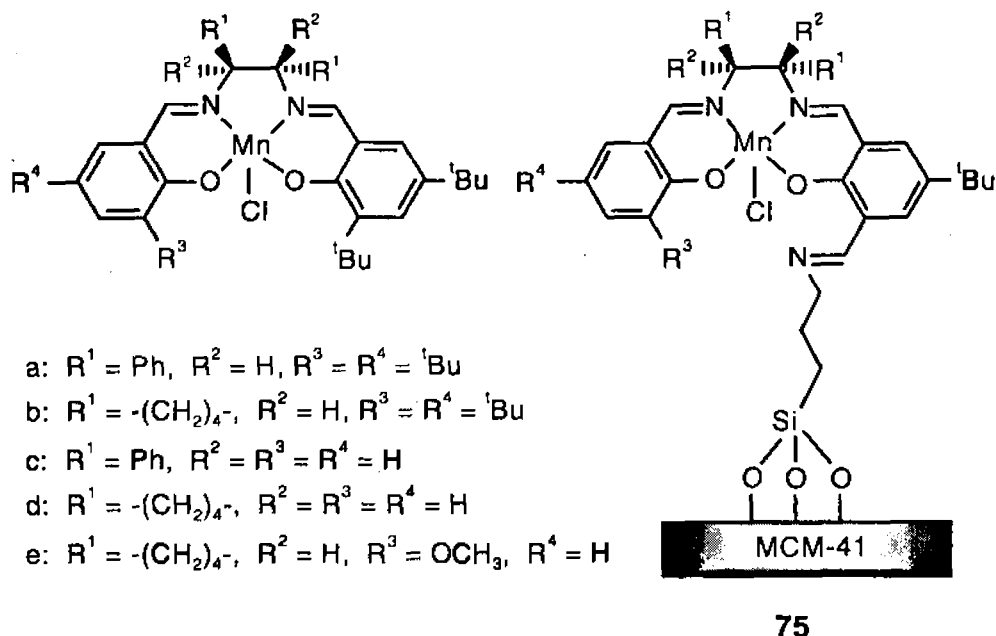
Bên cạnh các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp cố định trên các chất mang polymer sử dụng cho phản ứng oxy hóa đã trình bày ở trên, việc sử dụng silica làm chất mang xúc tác cho các phản ứng oxy hóa cũng được quan tâm nghiên cứu. Trong đó, các phản ứng oxy hóa bất đối xứng như phản ứng epoxy hóa các alkene cho sản phẩm có độ chọn lọc quang học cao được đặc biệt chú ý. Xúc tác sử dụng cho các phản ứng này chủ yếu dựa trên phức họ salen của manganese (xúc tác Jacobsen). Tác giả Salvadori là một trong những người đầu tiên cố định xúc tác Jacobsen lên chất mang silica bằng liên kết cộng hóa trị, hình thành xúc tác 74 (H.1.57) (65). Trong đó, hai liên kết thioether được hình thành nhờ phản ứng gốc tự do giữa nhóm C=C đầu mạch và nhóm $-\text{SH}$. Xúc tác 74 có hoạt tính cao trong phản ứng epoxy hóa các alkene của hợp chất thơm như 1,2-dihydronaphthalene, indene, 1-phenylcyclohexene, sử dụng tác chất oxy hóa là m-CPBA và NMO trong dung môi acetonitrile. Tất cả các phản ứng đều

kết thúc trong vòng 10 phút ở nhiệt độ 0°C. Tuy nhiên độ chọn lọc quan học của phản ứng thấp hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng, chỉ đạt độ chọn lọc quang học khoảng 58% ee cho trường hợp 1-phenylcyclohexene. Xúc tác có khả năng tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, tuy nhiên tác giả vẫn chưa nghiên cứu khả năng tái sử dụng xúc tác.



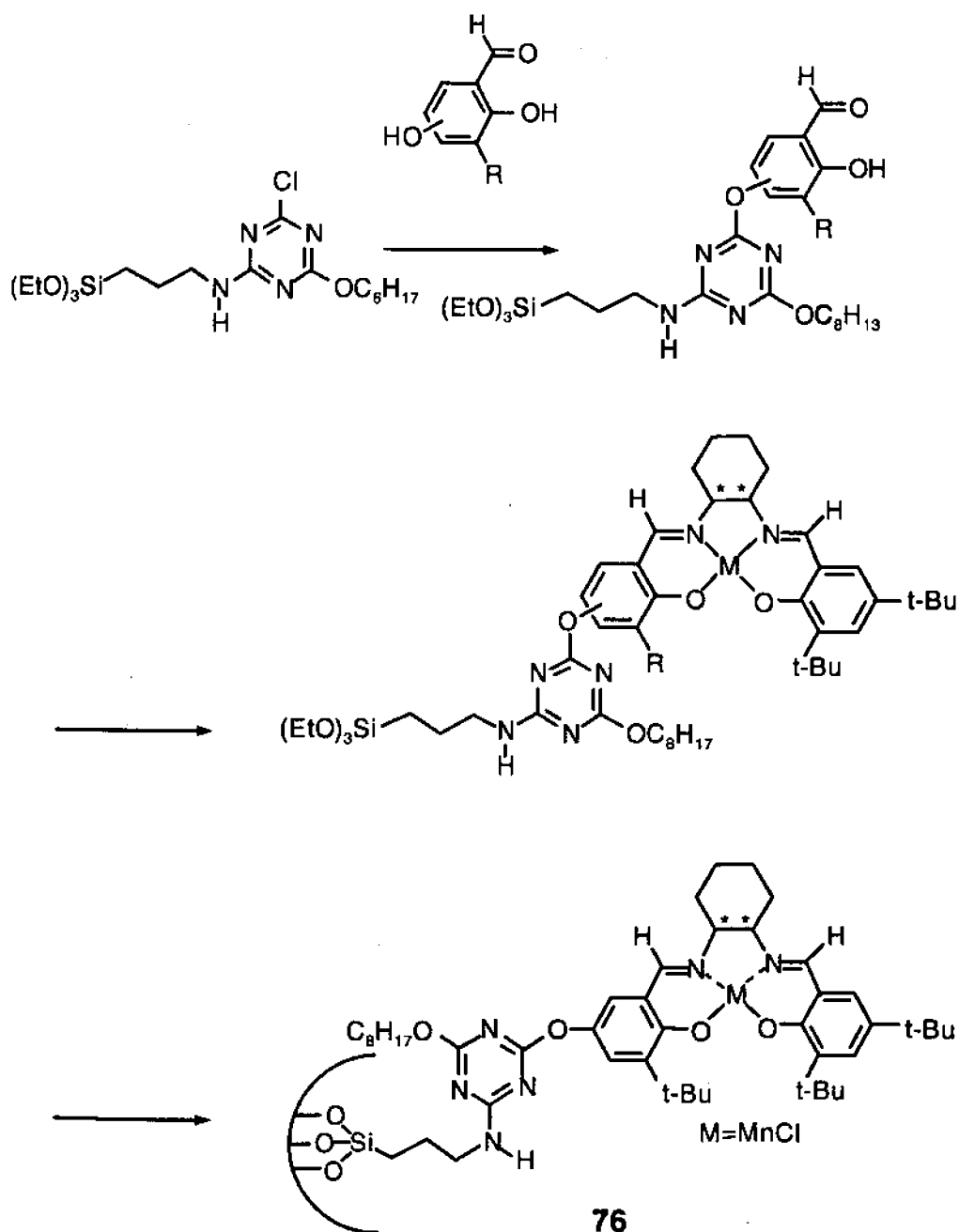
Hình 1.58 Xúc tác phức manganese họ salen cố định lên chất mang silica qua hai liên kết thioether **74**

Tác giả Kim đã cố định phức manganese họ salen lên chất mang silica họ MCM-41 nhờ vào phản ứng giữa nhóm aldehyde của phức manganese và nhóm amine của chất mang silica (xúc tác **75** H.1.59) (66). Trong đó, nhóm amine được cố định lên silica nhờ phản ứng giữa nhóm -OH trên bề mặt silica và (3-aminopropyl) trimethoxysilane. Bằng cách thay đổi các nhóm thế khác nhau, tác giả thu được năm loại xúc tác. Các xúc tác này được sử dụng trong phản ứng epoxy hóa các alkene như styrene và α -methylstyrene bằng các tác chất *m*-CPBA và NMO. Phản ứng của styrene được thực hiện ở 0°C, cho độ chọn lọc khoảng 70% ee, và phản ứng của α -methylstyrene được thực hiện ở -78°C, cho độ chọn lọc 56% ee. Cần lưu ý trong trường hợp này, phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng cho độ chọn lọc quang học thấp hơn, với độ chọn lọc đạt được lần lượt là 65% ee và 43% ee. Xúc tác **75** có khả năng thu hồi và tái sử dụng bốn lần trong phản ứng epoxy hóa nói trên mà hoạt tính và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể.

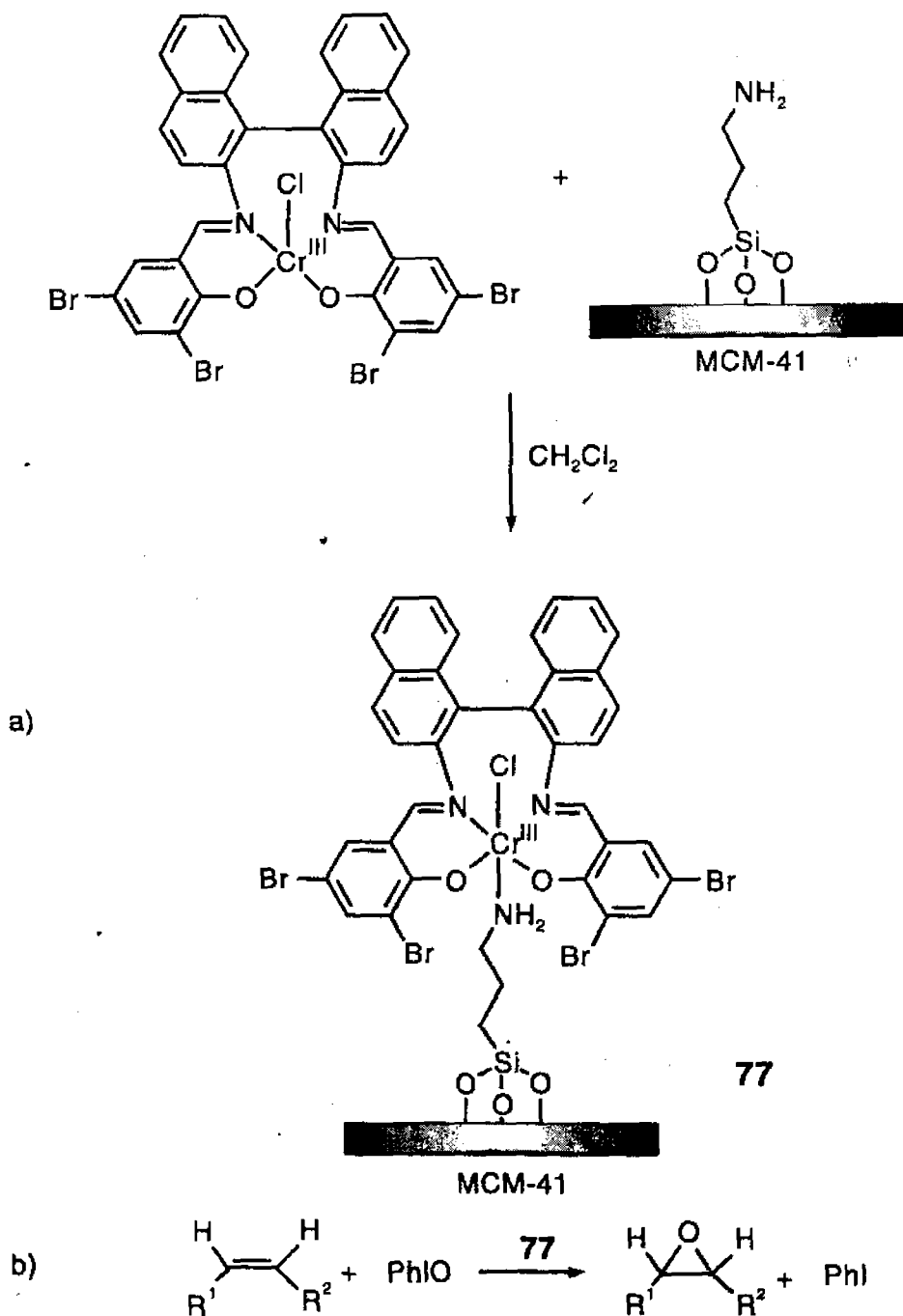


Hình 1.59 Xúc tác phức manganese họ salen cố định trên chất mang silica qua một liên kết imine **75**

Để cải tiến độ chọn lọc quang học cho sản phẩm của phản ứng epoxy hóa sử dụng xúc tác rắn, tác giả Bigi đã cố định phức manganese họ salen lên chất mang silica qua liên kết trên cơ sở triazine (xúc tác **76** H.1.60) (67). Liên kết này dài hơn các liên kết gồm ba nguyên tử carbon nói trên, do đó sự tiếp xúc giữa tâm xúc tác với tác chất trở nên dễ dàng hơn. Bên cạnh đó, liên kết này với cấu trúc vòng như vậy sẽ giúp cho các tâm xúc tác không bị tương tác với bề mặt silica – là vấn đề mà các xúc tác với liên kết linh động thường gặp phải. Phương pháp này tạo điều kiện thuận lợi tối đa cho quá trình phản ứng bất đối xứng. Bắt đầu từ cyanuric chloride, thực hiện các phản ứng chọn lọc của các nguyên tử chlorine với octanol, và sau đó với (3-aminopropyl)triethoxysilane. Tiếp theo, các ligand họ salen và phức manganese họ salen được điều chế tương tự như những quy trình do Jacobsen công bố trước đó. Phức manganese salen được cố định lên chất mang silica sử dụng quy trình mô tả ở hình 1.48 nói trên. Hàm lượng manganese có mặt trên xúc tác vào khoảng 0,06 – 0,3 mmol/g xúc tác. Xúc tác **76** được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa các alkene như 1-phenylcyclohexene, styrene, 1,2-dihydronaphthalene, indene. Trong đó, phản ứng của 1-phenylcyclohexene cho độ chọn lọc 84% ee, tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng, tuy nhiên hiệu suất cũng như độ chọn lọc giảm nhẹ sau mỗi lần tái sử dụng.



Hình 1.60 Xúc tác phức manganese họ salen cố định lên chất mang silica qua liên kết trên cơ sở triazine 76

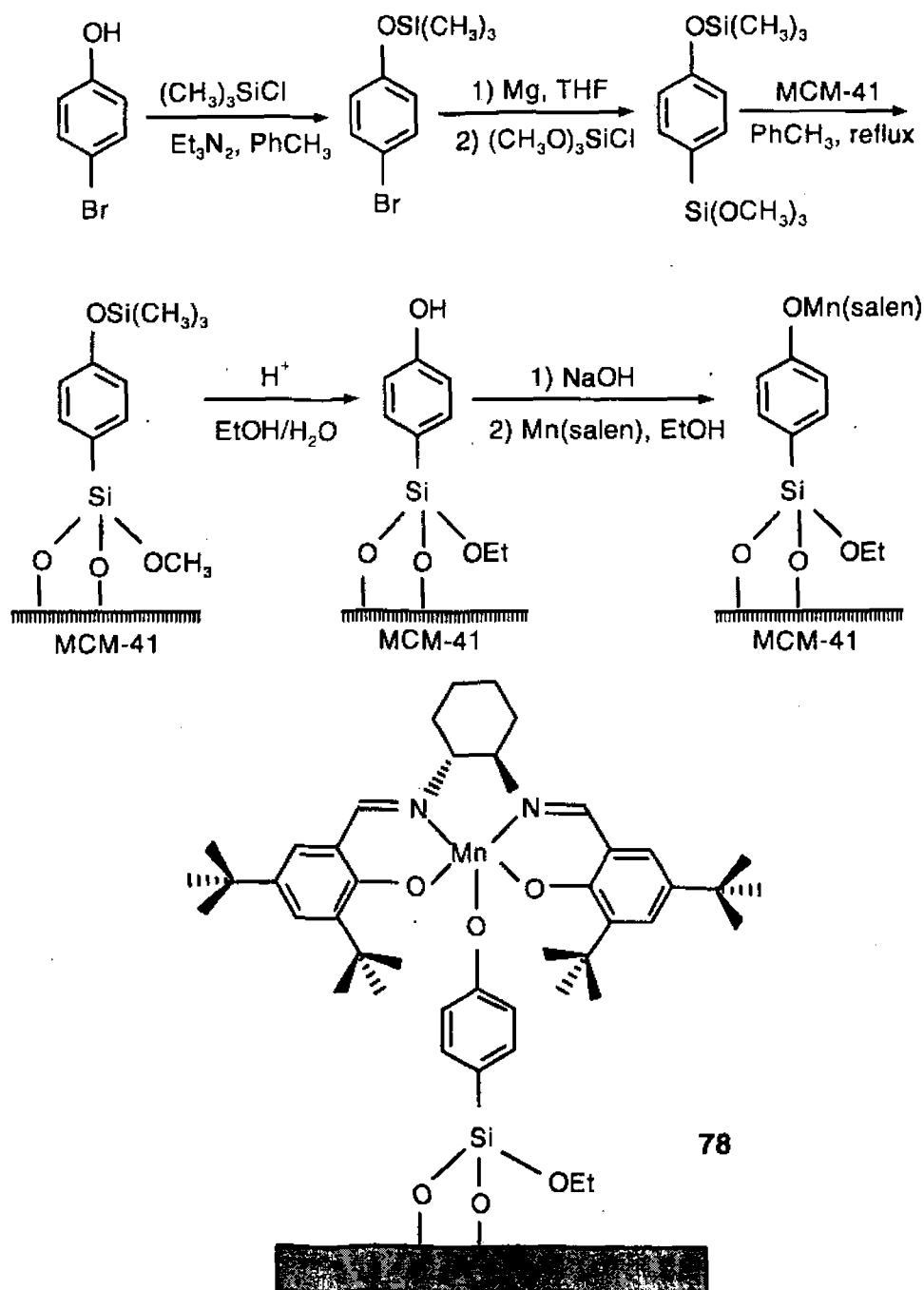


Hình 1.61 Xúc tác phức chromium cố định lên chất mang silica **77** (a) và phản ứng epoxy hóa sử dụng xúc tác **77** (b)

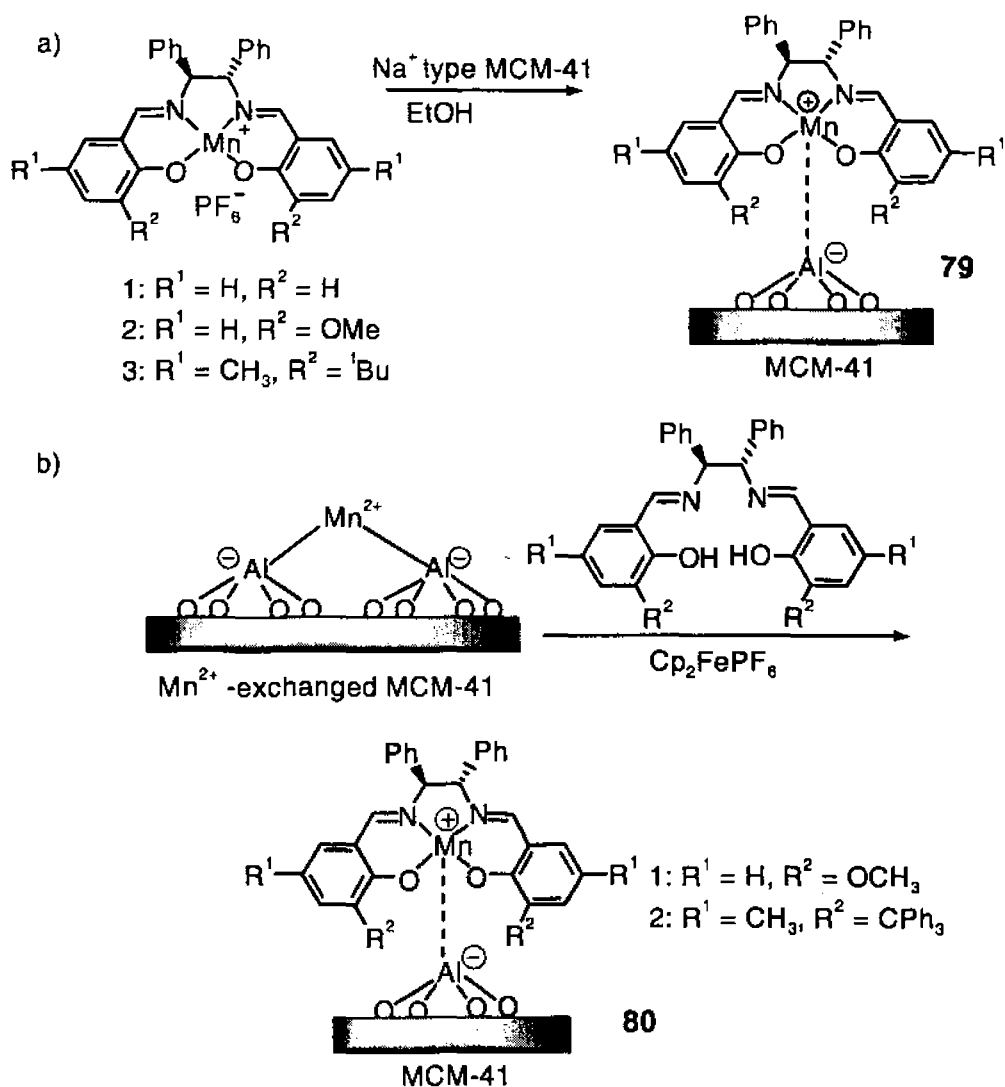
Bên cạnh phương pháp cố định phức salen lên chất mang silica theo phương pháp tạo liên kết cộng hóa trị như trên, tác giả Che đã cố định phức

chromium của binaphthyl Schiff base lên chất mang silica MCM-41 bằng phản ứng tạo phức giữa chromium và nhóm amine cố định trên bề mặt chất mang, hình thành xúc tác 77 (H.1.61a) (68). Phương pháp này thường ít được sử dụng để cố định xúc tác phức lên chất mang rắn, do sự tạo phức trực tiếp với tâm xúc tác như vậy sẽ có ảnh hưởng lên hoạt tính cũng như độ chọn lọc của xúc tác. Xúc tác 77 được sử dụng cho phản ứng epoxi hóa các alkene với tác chất oxy hóa là idosylbenzene (PhIO) ở nhiệt độ khoảng 20°C (H.1.60b). Phản ứng epoxi hóa của 4-chlorostyrene có thể cho hiệu suất 62% và độ chọn lọc quang học đạt 68% ee, trong khi phản ứng của *cis*- β -methylstyrene cho sản phẩm có độ chọn lọc đạt 73% ee. Phản ứng sử dụng xúc tác 77 cho sản phẩm với độ chọn lọc cao hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng khoảng 17 – 19% ee, và điều này vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Xúc tác có thể được thu hồi và tái sử dụng bốn lần, tuy nhiên hoạt tính và độ chọn lọc giảm sau mỗi lần tái sử dụng. Phân tích hàm lượng kim loại trong dung dịch phản ứng cho thấy khoảng 2 – 3% so với tổng lượng chromium có trong xúc tác ban đầu bị mất vào dung dịch phản ứng sau mỗi lần tái sử dụng.

Tác giả Li cũng không theo phương pháp cố định xúc tác truyền thống, đã cố định xúc tác phức salen lên chất mang silica nhờ tương tác giữa nguyên tử manganese và nhóm –OH phenol đã được cố định lên bề mặt silica trước đó. Trong đó, trimethoxysilylphenoxymethyltrimethylsilane được điều chế từ 4-bromophenoxymethyltrimethylsilane và chlorotrimethoxysilane. Sản phẩm này được cố định lên chất mang silica theo phương pháp mô tả ở hình 1.48 nói trên, sau đó thủy phân trong môi trường acid hình thành các dẫn xuất phenol tương ứng. Xúc tác phức manganese họ salen đồng thể được điều chế theo phương pháp Jacobsen, được cố định lên chất mang silica nói trên để hình thành xúc tác 78, nhờ phản ứng tạo phức giữa nguyên tử manganese và nguyên tử oxygen của nhóm –OH trên dẫn xuất phenol (H.1.62) (69). Xúc tác 78 được sử dụng trong phản ứng epoxi hóa bất đối xứng các alkene đơn giản như α -methylstyrene và 1-phenylcyclohexene bằng tác chất NaOCl trong các dung môi như ethanol, acetone, dichloromethane. Phản ứng trong dung môi dichloromethane cho độ chuyển hóa 60% và độ chọn lọc 72% ee. Phản ứng trong dung môi ethanol cho độ chuyển hóa cao hơn, đạt 99% và độ chọn lọc đạt 70% ee. Phản ứng sử dụng xúc tác Jacobsen đồng thể cho hiệu suất cao hơn do không bị ảnh hưởng của quá trình truyền khối và đạt 96% trong cùng điều kiện, tuy nhiên độ chọn lọc thấp hơn và chỉ đạt 56% ee. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng ba lần mà hoạt tính không thay đổi đáng kể, hiệu suất và độ chọn lọc ở lần tái sử dụng thứ ba vẫn đạt 98% và 73% ee.



Hình 1.62 Xúc tác phức Jacobsen cố định lên chất mang silica bằng liên kết giữa manganese và nguyên tử oxygen của phenol 78

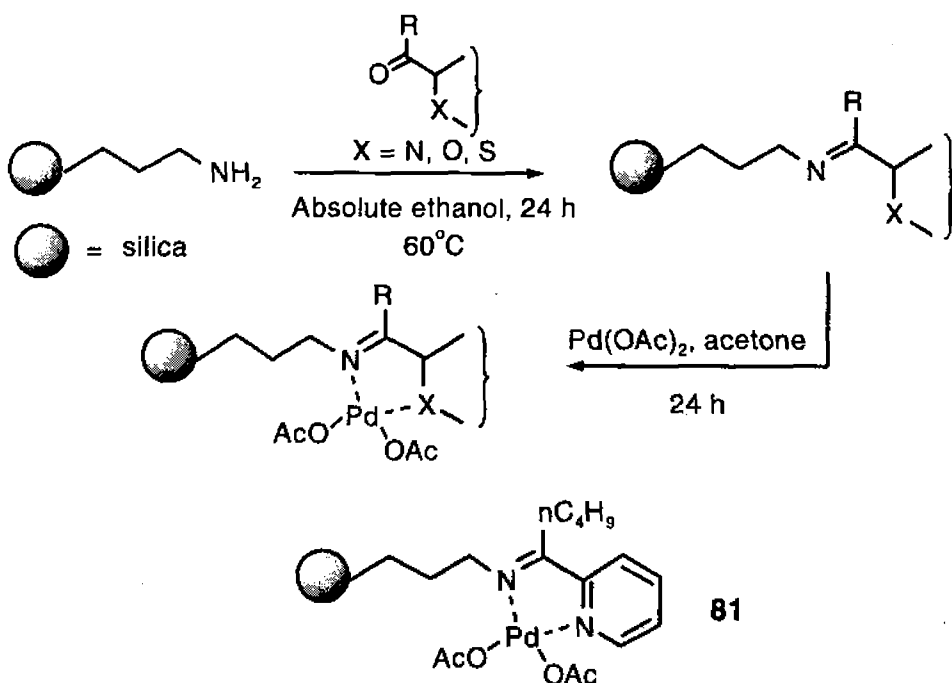


Hình 1.63 Xúc tác phức Jacobsen cố định trên chất mang silica theo phương pháp trao đổi cation **79** (a) và **80** (b)

Một phương pháp khác dùng để cố định xúc tác phức manganese họ salen lên chất mang silica được tác giả Kim thực hiện, trong đó xúc tác được cố định theo phương pháp trao đổi ion (xúc tác **79** và **80** H.1.63) (70). Trong đó, phức salen dạng muối với PF₆⁻ được điều chế theo phương pháp của Jacobsen, tạo muối với dung dịch ferricenium hexafluorophosphate (Cp₂FePF₆). Phức salen này được cố định lên chất mang silica theo phương pháp trao đổi ion trong dung môi ethanol ở 80°C nhờ tương tác giữa anion Al⁻ của silica MCM-41 và cation Mn²⁺ của phức salen (xúc tác **79** H.1.63a). Một phương pháp khác cũng được tác giả này sử dụng, trong đó cation Mn²⁺ được cố định lên chất mang silica nhờ tương tác với các anion Al⁻. Sau đó,

thực hiện phản ứng tạo phức với salen ligand, và xử lý với dung dịch Cp_2FePF_6 , hình thành xúc tác có cấu trúc tương tự như trên (xúc tác **80** hình 1.63). Các xúc tác này không hiệu quả cho phản ứng epoxy hóa alkene bằng tác nhân NaOCl vì Na^+ có mặt trong dung dịch phản ứng có khả năng trao đổi cation với xúc tác. Tác nhân oxy hóa được sử dụng ở đây là *m*-CPBA và NMO, trong đó phản ứng ở nhiệt độ thấp cho độ chọn lọc tốt hơn. Bên cạnh đó, thực nghiệm còn cho thấy phản ứng sử dụng xúc tác **79** và **80** có độ chọn lọc tốt hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng, mặc dù hoạt tính xúc tác rắn thấp hơn do ảnh hưởng của quá trình truyền khối. Ví dụ phản ứng epoxy hóa styrene sử dụng xúc tác đồng thể ở 0°C cho hiệu suất 95% và độ chọn lọc 56% ee, phản ứng dị thể tương ứng cho hiệu suất 82% và độ chọn lọc 70% ee. Khi thực hiện phản ứng ở nhiệt độ -80°C , phản ứng đồng thể cho hiệu suất và độ chọn lọc lần lượt là 87% và 78% ee, trong khi phản ứng sử dụng xúc tác rắn tương ứng cho hiệu suất 75% và độ chọn lọc tăng đến 86% ee. Xúc tác bền trong điều kiện thực hiện phản ứng oxy hóa, có khả năng thu hồi và tái sử dụng ba lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không giảm đáng kể.

Bên cạnh các phản ứng oxy hóa bất đối xứng, các phản ứng oxy hóa thông thường sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp cố định lên các chất mang silica cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Clark đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức palladium cố định lên chất mang silica sử dụng cho phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol (71). Trong đó, (3-aminopropyl)trimethoxysilane tham gia phản ứng với các nhóm $-\text{OH}$ trên bề mặt silica để cố định các nhóm amine. Thực hiện phản ứng giữa các nhóm amine và *n*-butyl 2-pyridyl ketone trong ethanol ở 60°C hình thành schiff base tương ứng. Thực hiện phản ứng tạo phức giữa các schiff base và palladium acetate trong acetone sẽ thu được xúc tác tương ứng (xúc tác **81** H.1.64). Xúc tác được sử dụng cho phản ứng oxy hóa nhiều hợp chất alcohol khác nhau bằng oxygen ở 90°C trong sự có mặt của base là K_2CO_3 và sử dụng 3 mol% palladium. Hầu hết các phản ứng đều cho hiệu suất cao trong thời gian ngắn (bảng 1.12). Tác giả còn xác định có phải phản ứng thật sự xảy ra dị thể hay không bằng cách kiểm tra hoạt tính của dung dịch phản ứng sau khi tách xúc tác. Kết quả cho thấy dung dịch phản ứng hoàn toàn không có hoạt tính, chứng tỏ phản ứng thật sự dị thể. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất năm lần với hoạt tính xúc tác giảm nhẹ sau mỗi lần tái sử dụng. Tuy nhiên, sau năm lần tái sử dụng, hoạt tính xúc tác bắt đầu giảm mạnh. Nguyên nhân của điều này có thể do các tâm xúc tác tạo phức với nguyên liệu hoặc sản phẩm làm giảm hoạt tính, hoặc có thể do sự biến đổi cấu trúc của xúc tác trong điều kiện phản ứng.



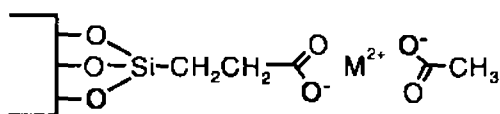
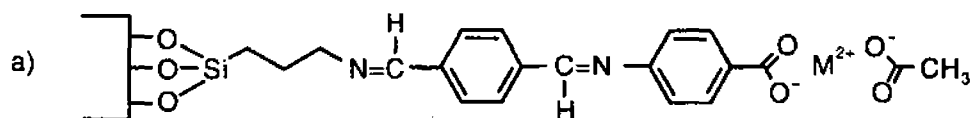
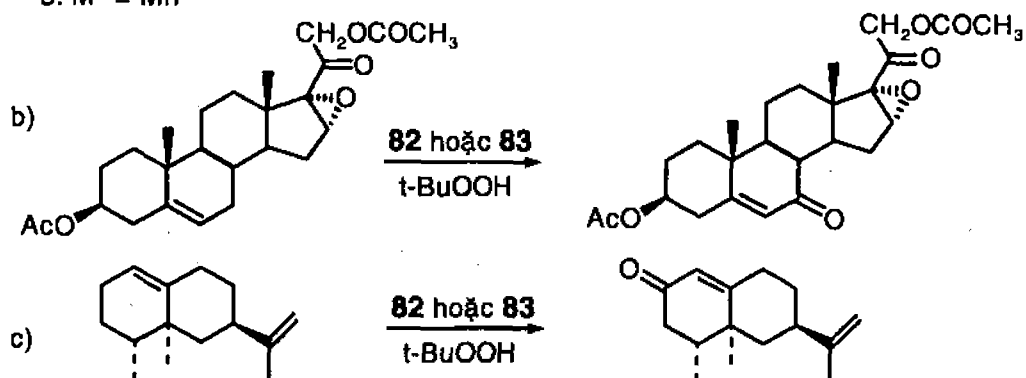
Hình 1.64 Xúc tác phức palladium cố định lên chất mang silica **81** sử dụng cho phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol

Bảng 1.12 Kết quả phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol sử dụng xúc tác **81**

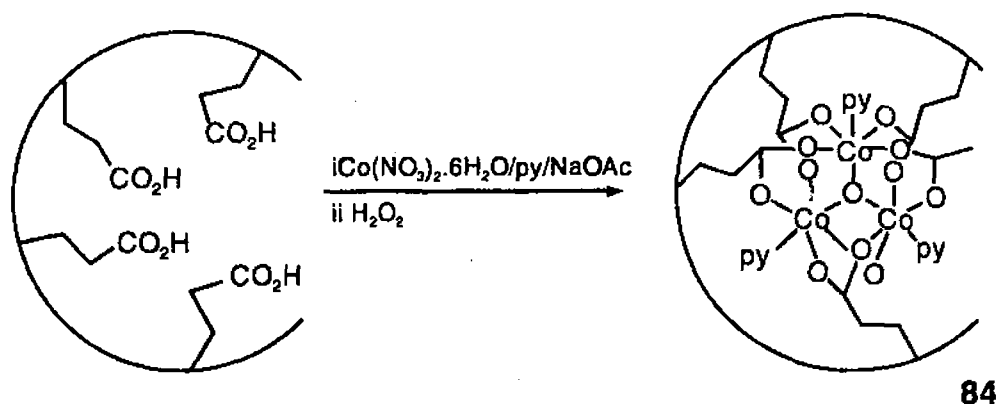
STT	Alcohol	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	Benzyl alcohol	2,5	95
2	4-(MeO) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	2,5	96
3	4-(Me) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	3,0	92
4	4-(Cl) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	2,5	94
5	4-(F) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	3,0	95
6	4-(NO ₂) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	4,5	90
7	3-(NO ₂) $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$	5	87
8	1-Pentanol	5,5	85
9	2-Butanol	5,0	82
10	Cyclohexanol	5,0	90
11	1-Phenyl ethanol	5,5	93
12	Cinnamy alcohol	15	40

Tác giả Clark nói trên cũng nghiên cứu sử dụng một số loại xúc tác phức cố định trên chất mang silica khác cho phản ứng oxy hóa dạng allylic của các hợp chất steroid và terpenoid (72). Phản ứng này trước đây hoặc sử dụng các tác nhân oxy hóa độc hại chứa chromium ở các dạng khác nhau, hoặc sử dụng các tác nhân không có khả năng thu hồi và tái sử dụng, và do đó không thân thiện với môi trường cũng như gặp nhiều khó khăn trên quy mô lớn. Tác giả đã sử dụng các xúc tác của cobalt, đồng, maganese, và vanadium ở dạng muối carboxylate, trong đó carboxylate anion đã được cố định lên các chất mang silica qua nhóm $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (xúc tác **82** H.1.65a) hoặc các nhóm imine của hợp chất thơm (xúc tác **83** H.1.65a). Các xúc tác này được sử dụng trong phản ứng oxy hóa steroid (H.1.65b) và valencene (H.1.65c) trong dung môi acetonitrile ở 55°C với tác chất *tert*-butylhydroperoxide và trong môi trường khí trơ nitrogen. Với hàm lượng xúc tác khoảng 1 mol%, các phản ứng cho hiệu suất trên 75 – 84 %. Các xúc tác này có khả năng thu hồi và tái sử dụng mà hoạt tính không giảm đáng kể, với hiệu suất phản ứng đạt khoảng 75 – 79%. Bên cạnh đó, hoạt tính xúc tác **82** và **83** hầu như tương tự với các xúc tác đồng thể tương ứng, nhưng có thuận lợi hơn trong khả năng thu hồi và tái sử dụng.

Các phản ứng oxy hóa nhóm alkyl của dẫn xuất alkylbenzene thành các dẫn xuất carbonyl hay carboxylic acid tương ứng cũng là một trong những phản ứng quan trọng. Tác giả Clark đã điều chế xúc tác phức cobalt cố định trên chất mang silica sử dụng cho phản ứng này. Bắt đầu từ silica được gắn các nhóm $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, phản ứng tạo phức được thực hiện với muối $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ với sự có mặt của pyridine, hình thành xúc tác phức cobalt tương ứng (xúc tác **84** H.1.66) (73). Xúc tác **84** được khảo sát hoạt tính trong phản ứng oxy hóa các alkylbenzene như ethylbenzene, chlorotoluene và toluene trong điều kiện không dung môi ở nhiệt độ 130°C và 100°C (trường hợp toluene) ở áp suất thường. Ethylbenzene tham gia phản ứng oxy hóa với độ chuyển hóa 76%, trong đó độ chọn lọc 94% dành cho sản phẩm acetophenone và 6% là của sản phẩm benzoic acid và hiệu suất phân lập acetophenone vào khoảng 70%. Tác giả kết luận đây là trường hợp đầu tiên cho đến thời điểm đó, phản ứng oxy hóa ethylbenzene thành acetophenone đạt hiệu suất cao như vậy, trong đó các xúc tác khác thường chỉ cho hiệu suất đến 60%. Sử dụng điều kiện phản ứng tương tự, 4-chlorobenzoic acid thu được với hiệu suất khoảng 25%. Toluene tham gia phản ứng chậm hơn ở 100°C với hiệu suất chỉ vào khoảng 6%. Phân tích hàm lượng kim loại có mặt trong pha lỏng cho thấy cobalt không tan vào pha lỏng và phản ứng thật sự xảy ra dị thể. Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác trong trường hợp này vẫn chưa được khảo sát chi tiết.

1: $M^{2+} = Co^{2+}$ 2: $M^{2+} = Mn^{2+}$ 3: $M^{2+} = V^{2+}$ **82**1: $M^{2+} = Co^{2+}$ 2: $M^{2+} = Cu^{2+}$ 3: $M^{2+} = Mn^{2+}$ **83**

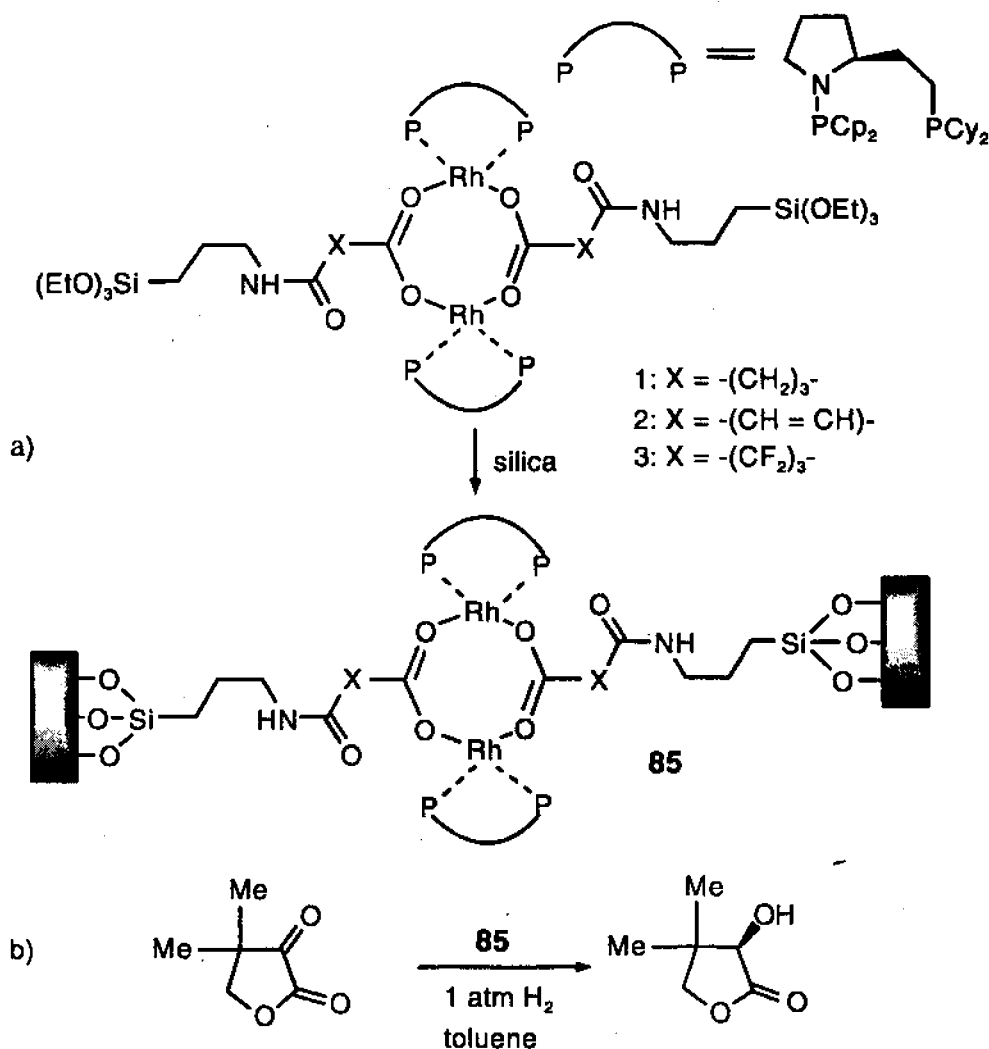
Hình 1.65 Xúc tác phức kim loại cố định trên chất mang silica **82** và **83** (a) và các phản ứng oxy hóa allylic sử dụng xúc tác **82** hoặc **83** (b và c)

**84**

Hình 1.66 Xúc tác phức cobalt cố định lên chất mang silica **84** sử dụng cho phản ứng oxy hóa các dẫn xuất alkylbenzene

1.4.3 Các phản ứng khử

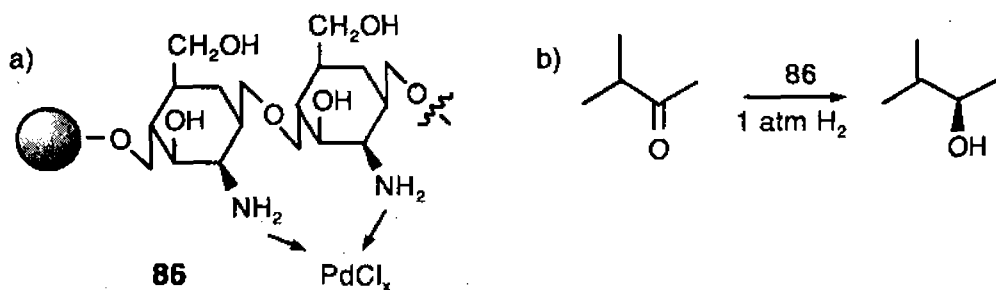
Các hợp chất alcohol có hoạt tính quang học là những hợp chất trung gian quan trọng trong công nghiệp sản xuất dược phẩm, các hóa chất nông nghiệp cũng như sản xuất nhiều hóa chất quan trọng khác. Như đã giới thiệu, phương pháp khử chọn lọc các hợp chất ketone là phương pháp quan trọng được sử dụng để điều chế các hợp chất alcohol này. Theo hướng đi của hóa học xanh, việc sử dụng các xúc tác phức cố định trên chất mang rắn sử dụng cho phản ứng này đã và đang được quan tâm nghiên cứu. Một trong những nghiên cứu đầu tiên được thực hiện bởi tác giả Carpentier, trong đó xúc tác phức dirhodium đã được điều chế và cố định lên chất mang silica theo quy trình được mô tả ở hình 1.67a (74). Xúc tác **85** điều chế được theo quy trình này được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa hợp chất α -ketoester như ketopentolactone ở áp suất 1 atm hydrogen trong dung môi toluene (H.1.67b). Trong đó, sử dụng xúc tác **85** với X là $-\text{CH}=\text{CH}-$ (trường hợp 2 H.1.67a), phản ứng cho độ chuyển hóa đạt 100% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt 81% ee. Trường hợp X là $-(\text{CF}_2)_3-$ (trường hợp 3 H.1.67a), phản ứng cũng xảy ra hoàn toàn và sản phẩm có độ chọn lọc tốt hơn, đạt 91% ee. Kết quả này tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng trong cùng điều kiện. Xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, được khảo sát khả năng thu hồi và tái sử dụng. Tuy nhiên, kết quả thực nghiệm cho thấy hoạt tính và độ chọn lọc giảm mạnh sau mỗi lần sử dụng. Ví dụ phản ứng hydrogen hóa ketopentolactone sử dụng xúc tác **85** trường hợp 2 ở lần tái sử dụng thứ nhất chỉ đạt hiệu suất 22% và độ chọn lọc 57% ee. Phản ứng ở trường hợp 3 chỉ cho hiệu suất 27% và độ chọn lọc 76% ee. Nguyên nhân của điều này được tác giả giải thích dựa trên cấu trúc dimeric của phức rhodium, làm cho cấu trúc phức dễ bị phá vỡ và rhodium dễ bị hòa tan vào dung dịch phản ứng sau mỗi lần sử dụng.



Hình 1.67 Xúc tác phức dirhodium cố định trên chất mang silica **85** (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác **85** (b)

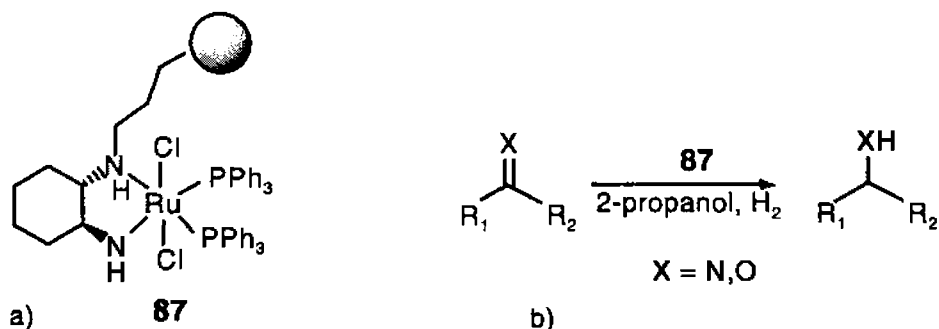
Tác giả Yuan sau đó đã điều chế xúc tác phức palladium với chitosan và cố định phức này trên chất mang silica sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất ketone (xúc tác **86** H.1.68a) (75). Mặc dù cấu trúc thật sự của xúc tác cũng như làm thế nào để palladium có thể tạo phức với chitosan vẫn chưa được tác giả nghiên cứu đầy đủ, cấu trúc **86** đã được đề nghị. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các ketone như acetophenone thành (*R*)-1-phenyl ethanol, propiophenone thành (*R*)-1-phenyl-1-propanol, 3-methyl-2-butanone thành (*R*)-3-methyl-2-butanol, và 4-methyl-2-pentanone thành (*R*)-4-methyl-2-pentanol ở điều kiện nhiệt độ

thường và áp suất 1 atm hydrogen. Độ chọn lọc của sản phẩm phản ứng chịu ảnh hưởng nhiều của tỷ lệ mol N: Pd của xúc tác, và cũng thay đổi theo cấu trúc của ketone. Độ chọn lọc của sản phẩm (*R*)-1-phenylethanol và (*R*)-3-methyl-2-butanol đạt được lần lượt là 99% ee và 100% ee. Các trường hợp khác phản ứng có độ chọn lọc tương đối tốt, trong đó (*R*)-1-phenyl ethanol có độ chọn lọc 99% ee, (*R*)-1-phenyl-1-propanol có độ chọn lọc 82% ee và (*R*)-4-methyl-2-pentanol có độ chọn lọc 69% ee. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng mà hoạt tính không thay đổi đáng kể, ví dụ phản ứng chuyển hóa 3-methyl-2-butanone thành (*R*)-3-methyl-2-butanol vẫn đạt hiệu suất 100% và độ chọn lọc 100% ee ở lần sử dụng thứ hai.



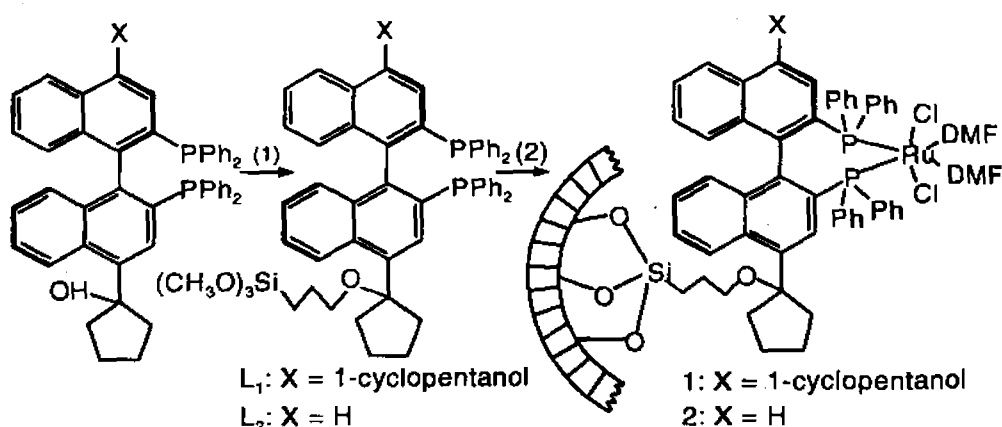
Hình 1.68 Xúc tác phức palladium với chitosan cố định trên chất mang silica **86** (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác **86** (b)

Cũng nghiên cứu về phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác rắn, tác giả Halligudi đã nghiên cứu điều chế phức ruthenium của cyclohexyldiamine và triphenylphosphine cố định trên silica là SBA-15 sử dụng cho phản ứng này (xúc tác **87** H.1.69a) (76). Trong đó, nhóm $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ được cố định lên bề mặt silica sử dụng quy trình mô tả ở hình 1.48 nói trên. Phản ứng thế ái nhân giữa nhóm chức này với cyclohexyldiamine giúp cố định ligand diamine này, làm cơ sở cho việc hình thành xúc tác ruthenium cố định lên chất mang silica. Các phương pháp phân tích hiện đại như ^{31}P NMR, SEM, TEM, XRD, hấp phụ N_2 và FTIR cho thấy phức ruthenium đã được cố định lên silica. Xúc tác **87** được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất α,β - ketone, và ưu tiên phản ứng hydrogen hóa nhóm carbonyl. Phản ứng cho sản phẩm alcohol tương ứng có độ chọn lọc quang học tương tự trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Ngoài ra, phản ứng hydrogen hóa các hợp chất kém hoạt động như imine thành amine bậc hai tương ứng cũng xảy ra tương đối tốt (H.1.69b). Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết.



Hình 1.69 Xúc tác phức ruthenium trên cơ sở cyclohexyldiamine và triphenylphosphine cố định trên silica **87** (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác **87** (b)

Tác giả Lin đã điều chế xúc tác phức ruthenium trên cơ sở BINAP chứa nhóm thế, cố định trên chất mang silica theo quy trình mô tả ở hình 1.70 (77). Trong đó 4,4'-bis(cyclopentanol)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl và 4-(cyclopentanol)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl được xử lý với $^n\text{BuLi}$ và sau đó là 3-iodopropyltrimethoxysilane. Sản phẩm được tham gia phản ứng tạo phức với $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ và sau đó cố định lên chất mang silica là SBA-15 theo quy trình mô tả ở hình 1.48, thu được xúc tác **88** (H.1.70). Xúc tác **88** (trường hợp 1 và trường hợp 2) được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa các hợp chất β -ketoester ở áp suất 1400 psi trong dung môi methanol ở nhiệt độ thường, với thời gian phản ứng 20 h (bảng 1.13). Hầu hết các trường hợp phản ứng xảy ra hoàn toàn, cho độ chọn lọc tốt. Kết quả này tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác phức ruthenium trên chất mang polymer tốt nhất được công bố trước đây. Tác giả còn thu hồi và tái sử dụng xúc tác **88** cho trường hợp phản ứng hydrogen hóa của methyl acetoacetate năm lần. Kết quả cho thấy độ chuyển hóa và độ chọn lọc hầu như không thay đổi đáng kể trong ba lần sử dụng đầu tiên, vẫn đạt hiệu suất trên 99% và độ chọn lọc 96,2% ee ở lần tái sử dụng thứ ba. Tuy nhiên sau đó, độ chuyển hóa và độ chọn lọc bắt đầu giảm, được giải thích dựa trên sự phân hủy của xúc tác dưới tác dụng của không khí. Phân tích hàm lượng kim loại cho thấy lượng ruthenium hòa tan vào dung dịch phản ứng thấp hơn 0,12% so với tổng lượng ruthenium có trong xúc tác.



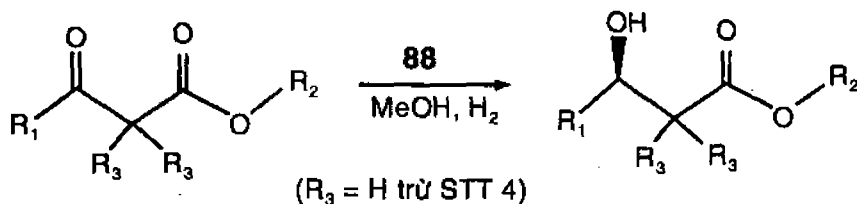
(1) b) $n\text{-BuLi}$; b) 3-iodopropyltrimethoxysilane

88

(2) a) $[\text{Ru}(p\text{-cymene})\text{Cl}_2]_2$, DMF; b) SBA-15, toluene

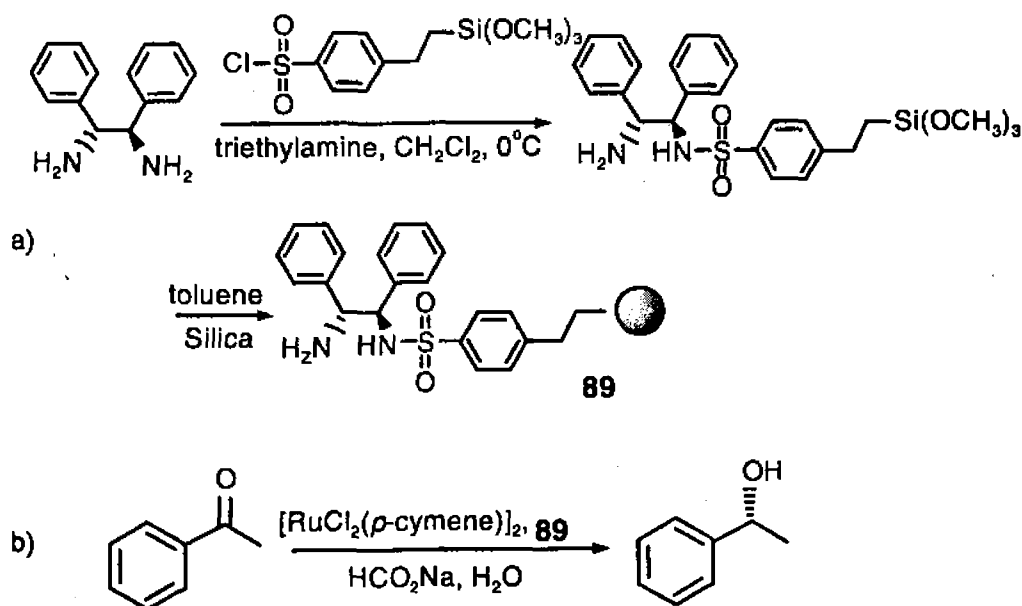
Hình 1.70 Xúc tác phức ruthenium trên cơ sở BINAP cố định trên chất mang silica 88

Bảng 1.13 Độ chọn lọc quang học của các phản ứng hydrogen hóa các hợp chất β -ketoester sử dụng xúc tác 88



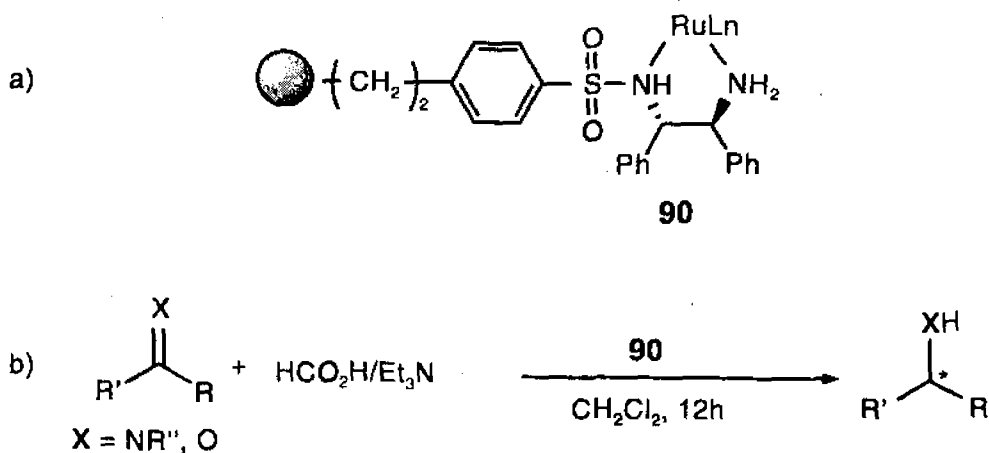
STT	R_1	R_2	Trường hợp 1	Trường hợp 2
1	Me	Me	98,6	97,6
2	Me	$i\text{-Pr}$	98,4	98,6
3	Me	$i\text{-Bu}$	97,3	97,1
4	Me	Me	96,3	96,3
5	2'- CF_3 -Ph	Me	95,2	93,5
6	2'-Cl-Ph	Me	94,2	90,0
7	3'- CF_3 -Ph	Me	92,7	90,4
8	4'-OMe-Ph	Et	91,5	82,3
9	Ph	Et	91,0	79,9
10	4'- CF_3 -Ph	Me	87,4	71,9
11	4'-F-Ph	Me	86,3	81,4
12	4'-Cl-Ph	Me	81,7	81,4
STT 4: $R_3 = \text{Me}$				

Bên cạnh phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng sử dụng trực tiếp hydrogen nói trên, các phản ứng chuyển hydrogen (*transfer hydrogenation*) sử dụng 2-propanol hoặc formic acid làm nguồn cung cấp hydrogen với sự có mặt của xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang rắn đã và đang được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Tu đã nghiên cứu điều chế một ligand cố định trên chất mang silica, từ đó làm cơ sở cho việc cố định xúc tác phức ruthenium (ligand **89** H.1.71a) (78). Bắt đầu từ (*1R,2R*)-1,2-diphenylethylenediamine, thực hiện phản ứng với 2-(4-chlorosulfonylphenyl)ethyltrimethoxysilane để tạo các nhóm chức có khả năng phản ứng với các nhóm -OH trên bề mặt silica. Sau đó, ligand được cố định lên chất mang silica theo quy trình mô tả ở hình 1.48 nói trên (H.1.70a). Ligand **89** được sử dụng cùng với phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ để hình thành xúc tác tương ứng, sử dụng trong phản ứng chuyển hydrogen của acetophenone và một số ketone thơm khác với sự có mặt của $\text{HCO}_2\text{Na} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ làm nguồn cung cấp hydrogen. Phản ứng được thực hiện ở 80°C trong dung môi nước với 1 mol% ruthenium, sử dụng phụ gia là tetrabutylammonium bromide làm xúc tác chuyển pha. Phản ứng chuyển hydrogen xảy ra với hiệu suất đạt trên 99% và độ chọn lọc quang học cũng đạt trên 99% ee trong thời gian 2 – 8 h. Đặc biệt, hệ xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng mười một lần mà độ chọn lọc vẫn không đổi.



Hình 1.71 Ligand diamine bất đối xứng cố định lên chất mang silica **89** (a) và phản ứng chuyển hydrogen sử dụng xúc tác phức ruthenium và ligand **89** (b)

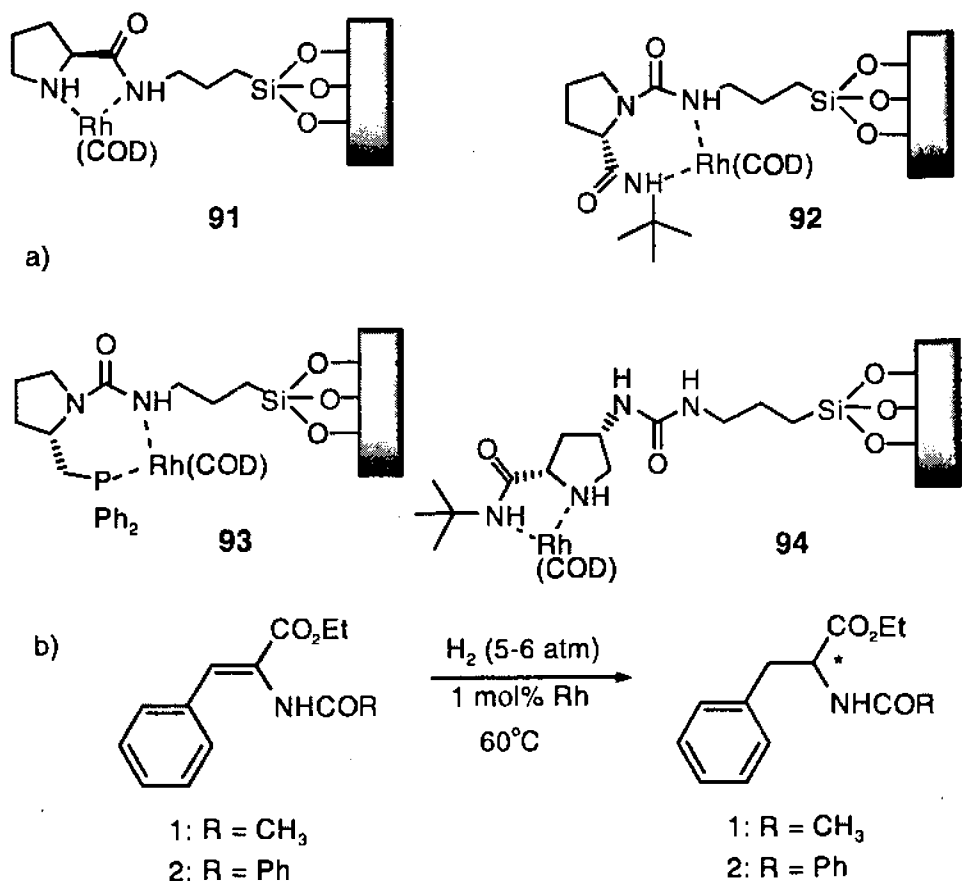
Cũng nghiên cứu về phản ứng chuyển hydrogen với hệ xúc tác tương tự như trên, tác giả Ying đã điều chế xúc tác **90**, dựa trên cơ sở silica có gắn các nhóm chức 4-ethyl benzenesulfonyl chloride, (*1S,2S*)-1,2-diphenylethylenediamine và phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ (xúc tác **90** H.1.72a) (79). Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng chuyển hydrogen của nhiều hợp chất ketone và imine khác nhau ở hàm lượng 1 mol% ruthenium, sử dụng nguồn cung cấp hydrogen là HCOOH và triethylamine theo tỷ lệ 5 : 2 trong dung môi isopropanol hoặc dichloromethane ở nhiệt độ thường hình thành các hợp chất alcohol hoặc amine có hoạt tính quang học tương ứng (H.1.73b). Phản ứng của các hợp chất ketone cho hiệu suất có thể lên đến 99% và độ chọn lọc quang học đạt 98% ee, phản ứng của các hợp chất imine có thể đạt hiệu suất 100% và độ chọn lọc quang học đạt 91% ee. Xúc tác có thể thu hồi và tái sử dụng ít nhất sáu lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể. Tác giả cũng nghiên cứu hoạt tính xúc tác của hỗn hợp (*1S,2S*)-1,2-diphenylethylenediamine và phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ với sự có mặt của silica không có nhóm chức trong phản ứng này. Kết quả cho thấy hỗn hợp cho hoạt tính cao, tuy nhiên hỗn hợp này không thể tái sử dụng do hoạt tính giảm rất mạnh sau lần sử dụng thứ nhất. Điều này chứng tỏ cần phải cố định hệ xúc tác lên silica thông qua các liên kết hóa trị như trong xúc tác **90**, hỗn hợp xúc tác hấp phụ vật lý lên silica sẽ hòa tan vào dung dịch phản ứng và do đó không thể thu hồi và tái sử dụng.



Hình 1.72 Xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang silica **90** (a) và phản ứng chuyển hydrogen sử dụng xúc tác **90** (b)

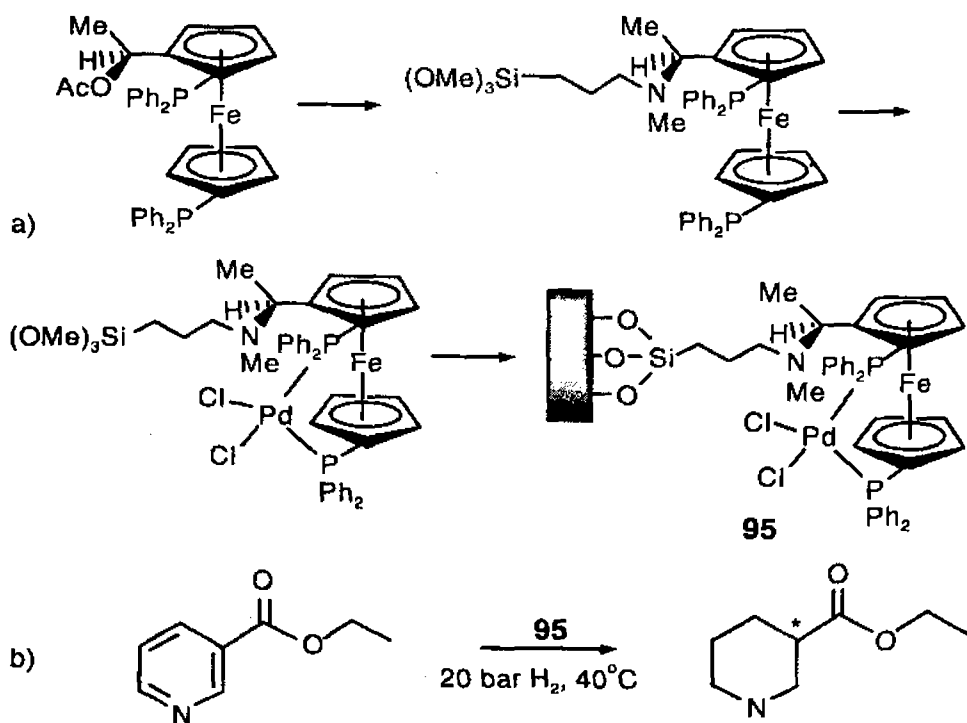
Bên cạnh các phản ứng hydrogen hóa các hợp chất carbonyl, phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất alkene sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang silica cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Iglesias và Corma đã cố định các xúc tác phức rhodium trên cơ sở proline lên chất mang silica hoặc zeolite (xúc tác **91** – **94** H.1.73a) (80). Các xúc tác này

được sử dụng trong các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các dẫn xuất của (Z)- α -N-acylcinnamic acid sử dụng 1 mol% rhodium với áp suất hydrogen khoảng 5 – 6 atm và ở nhiệt độ 60°C (H.1.73b). Với trường hợp 1 (R = CH₃), phản ứng sử dụng xúc tác **91** cho độ chọn lọc quang học 88% ee nếu chất mang là silica và 97,9% ee nếu chất mang là zeolite. Phản ứng sử dụng xúc tác phức đồng thể tương ứng chỉ cho độ chọn lọc là 84% ee. Với trường hợp 2 (R = Ph), phản ứng này cho độ chọn lọc 90,3% ee cho trường hợp xúc tác đồng thể, 93,5% ee cho trường hợp chất mang là silica, và 96,8% ee cho trường hợp sử dụng chất mang là zeolite. Trong khi đó, các xúc tác **92** – **94** cho hoạt tính và độ chọn lọc thấp hơn so với xúc tác **91**. Tác giả cho rằng cấu trúc của chất mang zeolite có ảnh hưởng đặc biệt lên độ chọn lọc của xúc tác. Các xúc tác này có thể được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể.

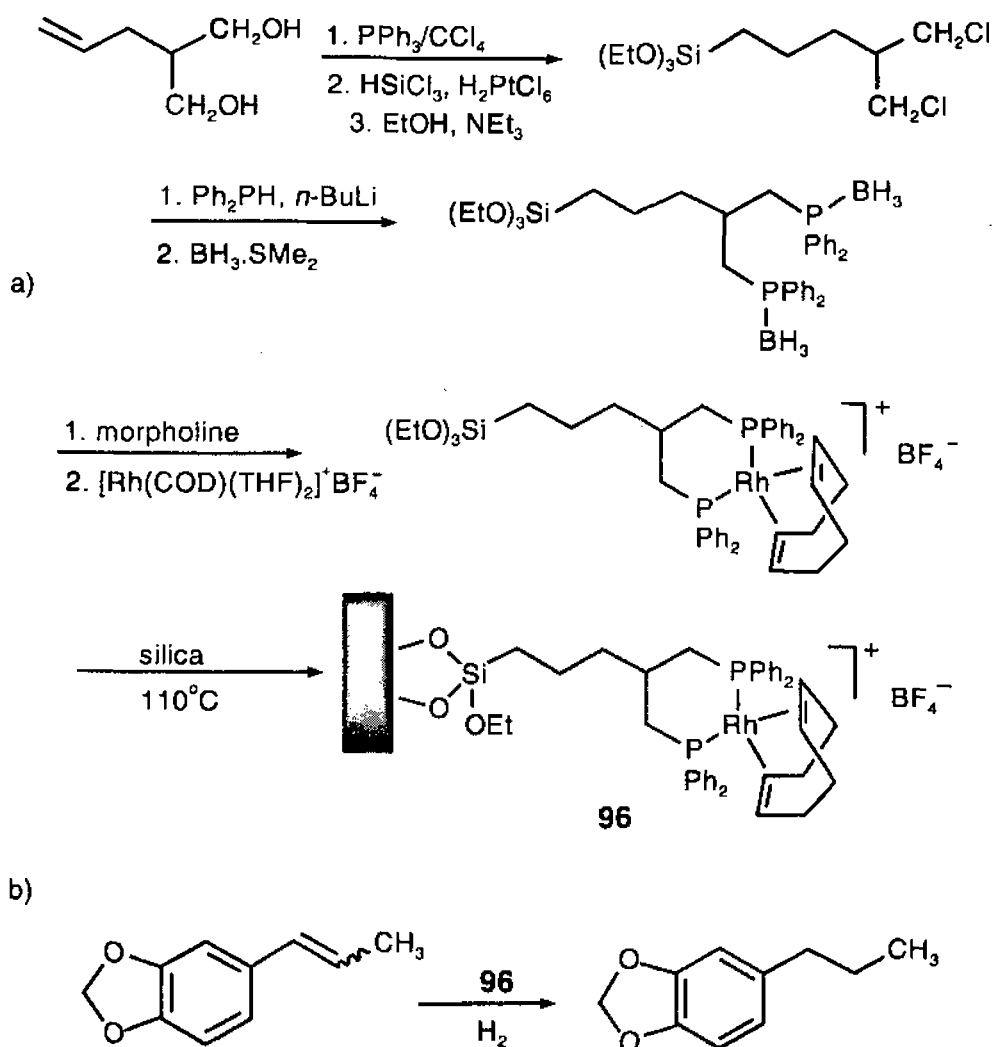


Hình 1.73 Xúc tác phức rhodium cố định trên chất mang silica (**91** – **94**) (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các dẫn xuất của cinnamic acid sử dụng xúc tác **91** – **94**) (b)

Cũng nghiên cứu về phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng, tác giả Thomas đã điều chế xúc tác phức palladium trên cơ sở 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene cố định trên chất mang silica (81). Trong đó, thực hiện phản ứng giữa (*S*)-1-[(*R*)-1,2'-bis(diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethyl acetate và 3-(methylamino)propyltrimethoxysilane, hình thành ligand họ ferrocenyl chứa nhóm trimethoxysilane. Phản ứng giữa ligand này với PdCl_2 sẽ hình thành phức palladium họ ferrocenyl tương ứng, sau đó cố định phức này lên chất mang silica theo quy trình mô tả ở hình 1.48, thu được xúc tác **95** (H.1.74a). Xúc tác **95** được sử dụng trong phản ứng hydrogen hóa ethyl nicotinate thành ethyl nipecotinate ở áp suất 20 bar hydrogen và nhiệt độ 40°C , hình thành sản phẩm tương ứng với hiệu suất trên 50% và độ chọn lọc 17% ee. Cần lưu ý phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng chỉ hình thành hỗn hợp racemic của ethyl nipecotinate, chứng tỏ chất mang silica có ảnh hưởng đáng kể lên độ chọn lọc quang học của phản ứng. Phân tích hàm lượng kim loại trong dung dịch phản ứng cho thấy palladium không bị hòa tan trong quá trình phản ứng. Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết.



Hình 1.74 Xúc tác phức palladium trên cơ sở 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene cố định trên chất mang silica **95** (a) và phản ứng hydrogen hóa ethyl nicotinate thành ethyl nipecotinate sử dụng xúc tác **95** (b)

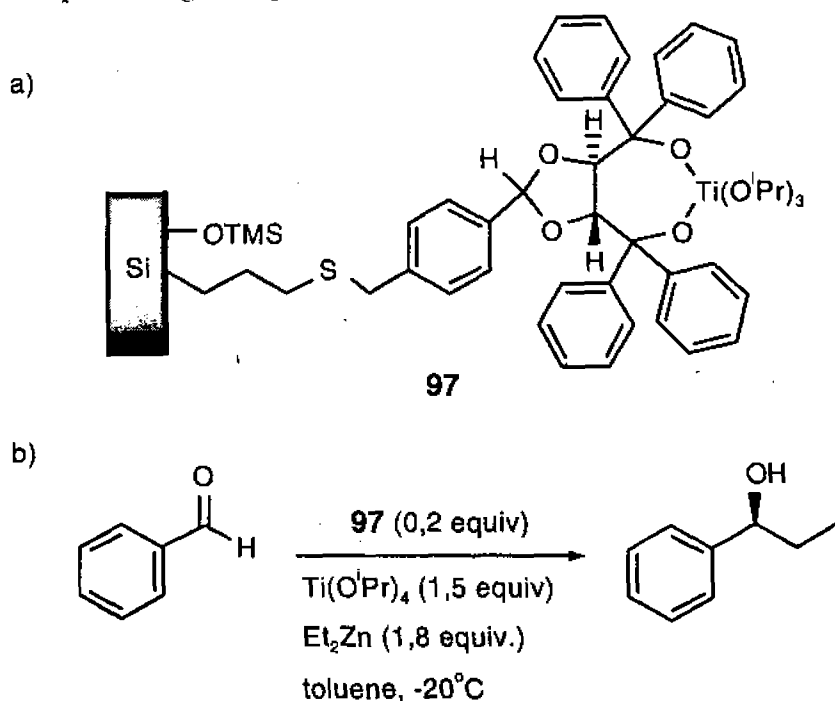


Hình 1.75 Xúc tác phức rhodium trên cơ sở phosphine cố định trên chất mang silica **96** (a) và phản ứng hydrogen hóa sử dụng xúc tác **96** (b)

Bên cạnh các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng, các phản ứng hydrogen hóa alkene thành các hợp chất no tương ứng sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang silica cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Crudden đã điều chế xúc tác phức rhodium với ligand họ phosphine cố định trên chất mang silica **96** (H.1.75a) (82). Bắt đầu từ sản phẩm diol của phản ứng giữa diethyl malonate và allyl bromide và khử hóa nhóm ester bằng LiAlH_4 , thực hiện phản ứng gắn nhóm phosphine và nhóm triethoxysilane, sau đó là giai đoạn tạo phức với rhodium và cố định lên bề mặt silica. Xúc tác **96** được sử dụng trong phản ứng hydrogen hóa isosafrole trong dung môi tetrahydrofuran ở nhiệt độ thường với áp suất 760 psi hydrogen (H.1.75b). Kết quả cho thấy xúc tác **96** có hoạt tính cao hơn xúc tác đồng

thể tương ứng, chứng tỏ chất mang silica có ảnh hưởng quan trọng lên hoạt tính cũng như độ bền của xúc tác trong điều kiện phản ứng. Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác chưa được nghiên cứu chi tiết.

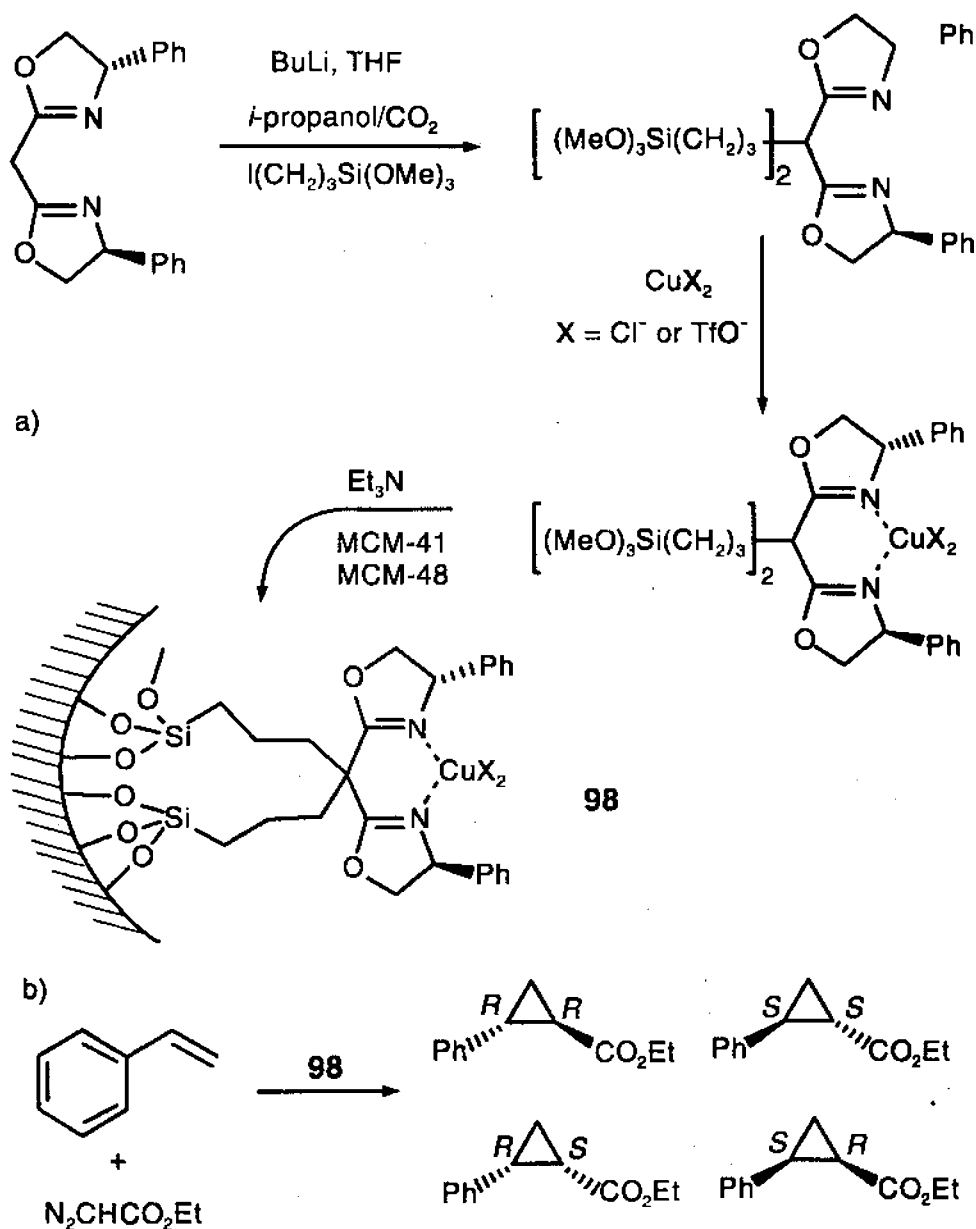
1.4.4 Các phản ứng cần quan tâm khác



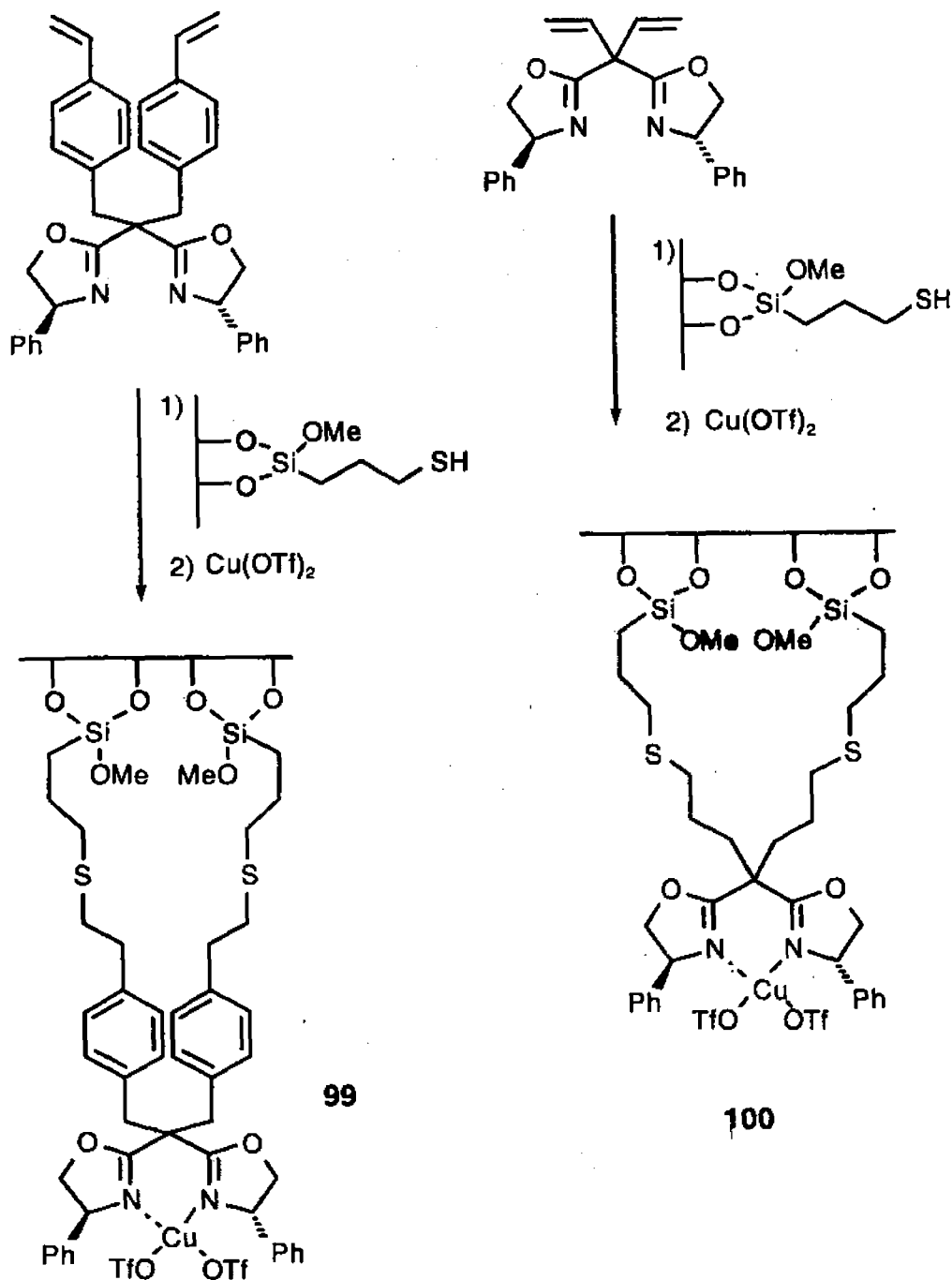
Hình 1.76 Xúc tác phức titanium cố định trên chất mang silica **97** (a) và phản ứng giữa hợp chất cơ kẽm với aldehyde sử dụng xúc tác **97** (b)

Bên cạnh phản ứng điều chế các hợp chất alcohol có hoạt tính quang học sử dụng phương pháp hydrogen hóa bất đối xứng nói trên, phương pháp dựa trên phản ứng giữa hợp chất cơ kẽm và aldehyde sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang silica cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Seebach đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức titanium cố định trên chất mang silica **97** (H.1.76a), trong đó phức titanium đóng vai trò Lewis acid được cố định thông qua liên kết thioether (83). Xúc tác này được sử dụng trong phản ứng cộng hợp giữa Et_2Zn và benzaldehyde trong dung môi toluene ở nhiệt độ -20°C với sự có mặt của một lượng dư $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (H.1.76b). Xúc tác có hoạt tính và độ chọn lọc tốt, cho phản ứng hình thành (*S*)-phenylpropanol với hiệu suất trên 95% và độ chọn lọc quang học 96% ee. Hoạt tính và độ chọn lọc của xúc tác **97** tương tự như trường hợp xúc tác đồng thể tương ứng. Xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần bằng cách rửa với HCl / nước / acetone và tái sinh bằng cách xử lý với

titanate. Ở lần tái sử dụng thứ hai mươi, sản phẩm của phản ứng vẫn cho độ chọn lọc tương tự như trường hợp sử dụng lần thứ nhất.



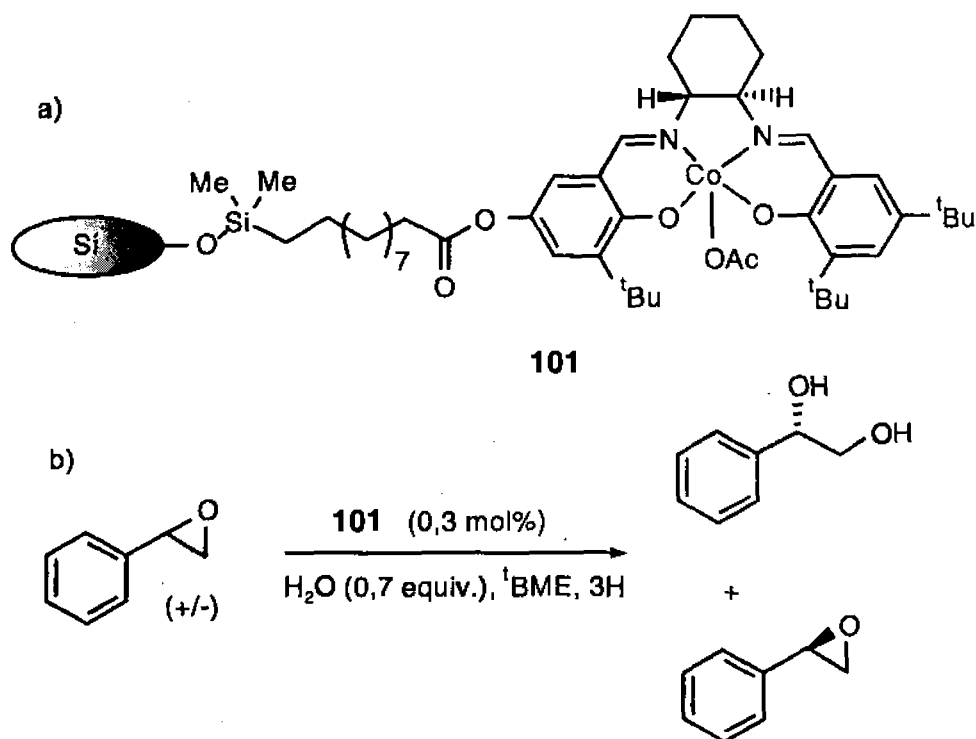
Hình 1.77 Xúc tác phức đồng trên cơ sở bis(oxazoline) cố định trên chất mang silica **98** (a) và phản ứng giữa styrene với ethyl diazoacetate sử dụng xúc tác **98** (b)



Hình 1.78 Xúc tác phức đồng trên cơ sở bis(oxazoline) cố định trên chất mang silica **99** và **100** sử dụng cho phản ứng giữa styrene với ethyl diazoacetate

Một loại phản ứng khác được nghiên cứu thực hiện sử dụng xúc tác phức cố định trên chất mang rắn là phản ứng hình thành vòng ba cạnh từ alkene. Tác giả Shannon bắt đầu từ methylene-bis-[(4*S*)-4-phenyl-2-oxazoline], gắn thêm nhóm trimethoxysilane, tạo phức với muối đồng, và sau đó cố định lên chất mang silica hình thành xúc tác **98** (H.1.77a) (84). Hàm lượng đồng có mặt trên xúc tác vào khoảng 0,16 mmol/g xúc tác. Xúc tác **98** được sử dụng cho phản ứng hình thành vòng ba cạnh bất đối xứng giữa styrene và ethyl diazoacetate với hàm lượng xúc tác nhỏ hơn 1 mol% ở nhiệt độ thường trong dung môi dichloroethane (H.1.77b). Phản ứng cho hiệu suất đạt 47,4 % ở hàm lượng xúc tác 0,24 mol%, tỷ lệ sản phẩm *trans* / *cis* vào khoảng 1,95, độ chọn lọc quang học đạt 46% ee cho sản phẩm dạng *cis* và 51% ee cho sản phẩm dạng *trans*. Hoạt tính cũng như độ chọn lọc của xúc tác đồng thể tương ứng thấp hơn xúc tác **98**, ví dụ ở hàm lượng xúc tác đồng thể là 1 mol%, phản ứng cũng chỉ cho hiệu suất vào khoảng 46,3%. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác **98** được thu hồi, rửa với dichloromethane và tái sử dụng mà hiệu suất cũng như độ chọn lọc giảm không đáng kể, ở lần tái sử dụng vẫn đạt hiệu suất 46,6%, độ chọn lọc quang học đạt 42% ee cho sản phẩm dạng *cis* và 45% ee cho sản phẩm dạng *trans*. Sự giảm hoạt tính xúc tác được giải thích dựa trên sự hấp phụ sản phẩm phụ lên bề mặt xúc tác, tuy nhiên vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết.

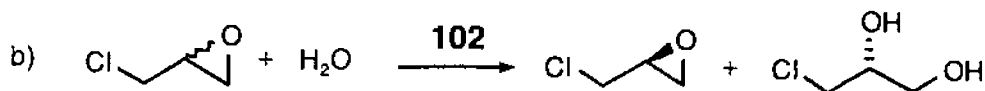
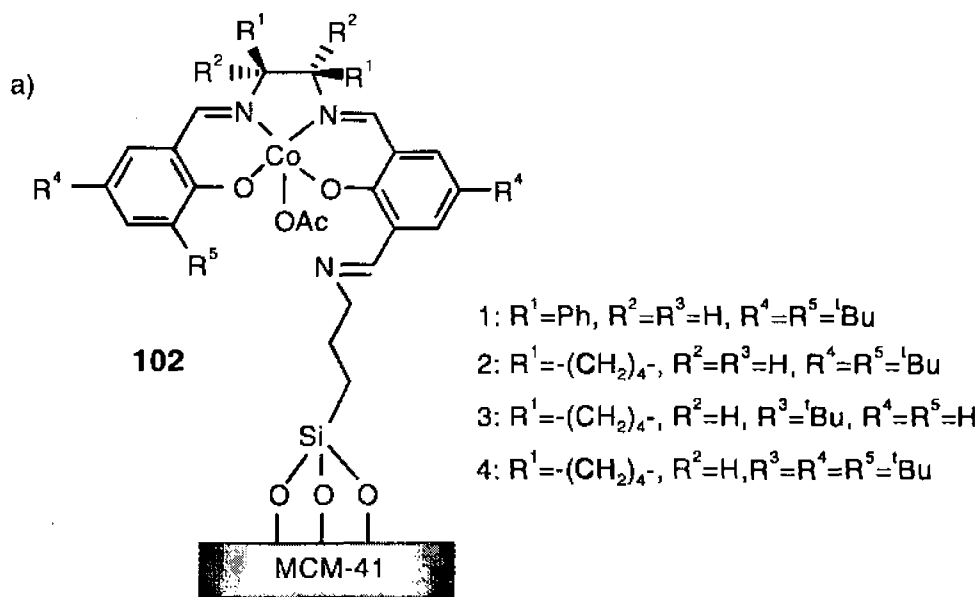
Cũng nghiên cứu phản ứng phản ứng hình thành vòng ba cạnh từ alkene sử dụng xúc tác phức kim loại trên cơ sở bis(oxazoline) cố định trên chất mang rắn, tác giả Mayoral điều chế các hệ xúc tác tương tự như tác giả Shannon nói trên (xúc tác **99** và **100** H.1.78). Trong đó, hai nhóm vinyl hoặc vinylbenzene được gắn vào ligand họ bis(oxazoline) nói trên, làm cơ sở cho việc cố định xúc tác phức lên chất mang silica thông qua phản ứng giữa các liên kết đôi này và nhóm -SH để hình thành liên kết thioether (85). Các xúc tác này được sử dụng cho phản ứng hình thành vòng ba cạnh bất đối xứng giữa styrene và ethyl diazoacetate. Tỷ lệ sản phẩm *trans* / *cis* cũng không thay đổi so với phản ứng sử dụng xúc tác **98**, vào khoảng 2,0. Tuy nhiên độ chọn lọc quang học của sản phẩm thấp hơn trường hợp sử dụng xúc tác **98**, chỉ vào khoảng 9 – 29% ee cho phản ứng sử dụng xúc tác **100** (ligand có chứa nhóm vinyl). Kết quả này thấp hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng, với độ chọn lọc của sản phẩm vào khoảng 29 – 80% ee. Phản ứng sử dụng xúc tác **99** (ligand chứa nhóm vinylbenzene) cho độ chọn lọc của sản phẩm cao hơn, vào khoảng 6 – 65% ee. Tuy nhiên, giá trị này vẫn thấp hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng, với độ chọn lọc của sản phẩm vào khoảng 40 – 86% ee. Các xúc tác rắn này có khả năng thu hồi và tái sử dụng ít nhất năm lần mà hoạt tính và độ chọn lọc giảm không đáng kể so với trường hợp sử dụng xúc tác mới.



Hình 1.79 Xúc tác phức cobalt họ salen cố định trên chất mang silica **101** (a) và phản ứng phân giải thủy động học hỗn hợp racemic sử dụng xúc tác **101** (b)

Như đã giới thiệu ở các phần trước đây, hệ xúc tác phức kim loại chuyển tiếp với ligand họ salen đã và đang thu hút sự quan tâm của nhiều nhà nghiên cứu. Trong đó, phức cobalt do tác giả Jacobsen phát triển được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng phân giải thủy động học hỗn hợp racemic của các oxide hữu cơ nói riêng cũng như phản ứng phân giải hỗn hợp racemic của các oxide hữu cơ nói chung. Bên cạnh các xúc tác phức cobalt đồng thể hoặc cố định lên chất mang polymer, tác giả Jacobsen cũng cố định phức cobalt lên chất mang silica thông qua liên kết ester và một chuỗi hydrocarbon nhằm tăng độ linh động của các tâm xúc tác, hạn chế ảnh hưởng của vấn đề truyền khối (xúc tác **101** H.1.79a) (86). Xúc tác **101** được sử dụng cho phản ứng phân giải hỗn hợp racemic của styrene oxide thành đồng phân quang học tinh khiết và hợp chất diol tương ứng (H.1.79b). Phản ứng cho độ chuyển hóa 50%, sản phẩm styrene oxide với độ chọn lọc quang học 89,9% ee, và sản phẩm diol có độ chọn lọc 96,3% ee. Cần lưu ý độ chuyển hóa tối ưu của phản ứng phân giải hỗn hợp racemic là 50%. Hoạt tính và độ chọn lọc của phản ứng sử dụng xúc tác **101** gần tương tự như trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Ngoài ra, xúc tác **101** còn có thể sử dụng cho phản ứng dạng liên tục với thiết bị dạng xúc tác tầng cố định, tạo điều kiện dễ dàng cho quá trình tách và tinh chế sản phẩm. Trường

hợp sử dụng xúc tác đồng thể, khi tách sản phẩm bằng phương pháp chưng cất, oxide hữu cơ tinh khiết quang học thường bị racemic hóa dưới tác dụng của nhiệt độ và xúc tác phức cobalt, làm cho quá trình phân giải racemic giảm hiệu quả. Vì vậy, việc cố định xúc tác và sử dụng trong thiết bị dạng liên tục như vậy có nhiều ưu điểm cần phát huy cho tổng hợp hữu cơ nói chung và các phản ứng phân giải hỗn hợp racemic nói riêng.

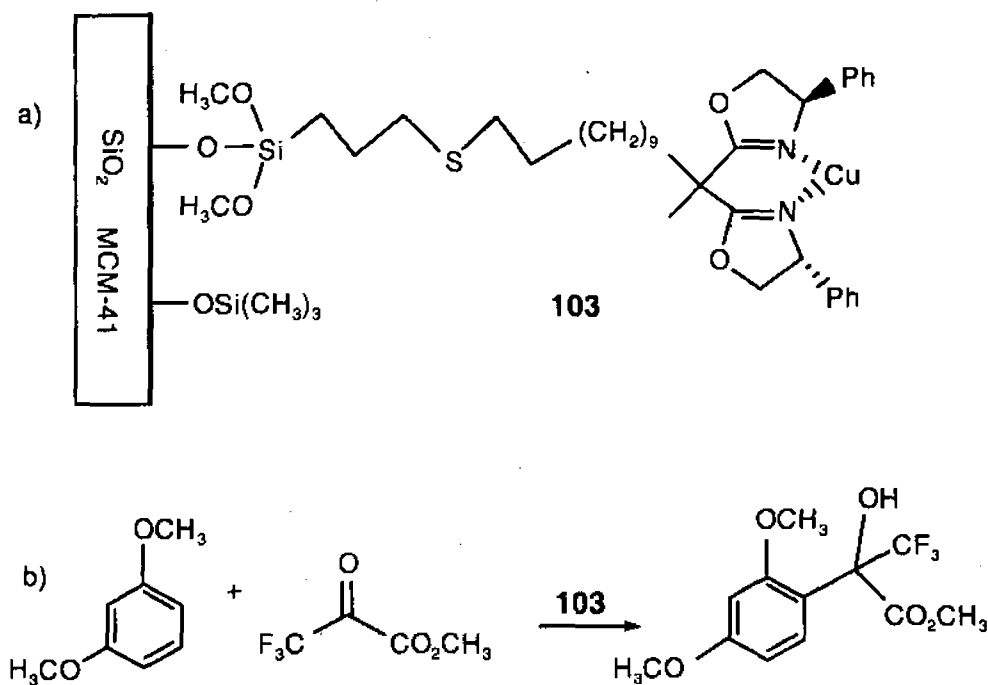


Hình 1.80 Xúc tác phức cobalt họ salen cố định trên chất mang silica **102** (a) và phản ứng phân giải thủy động học của epichlorohydrin sử dụng xúc tác **102** (b)

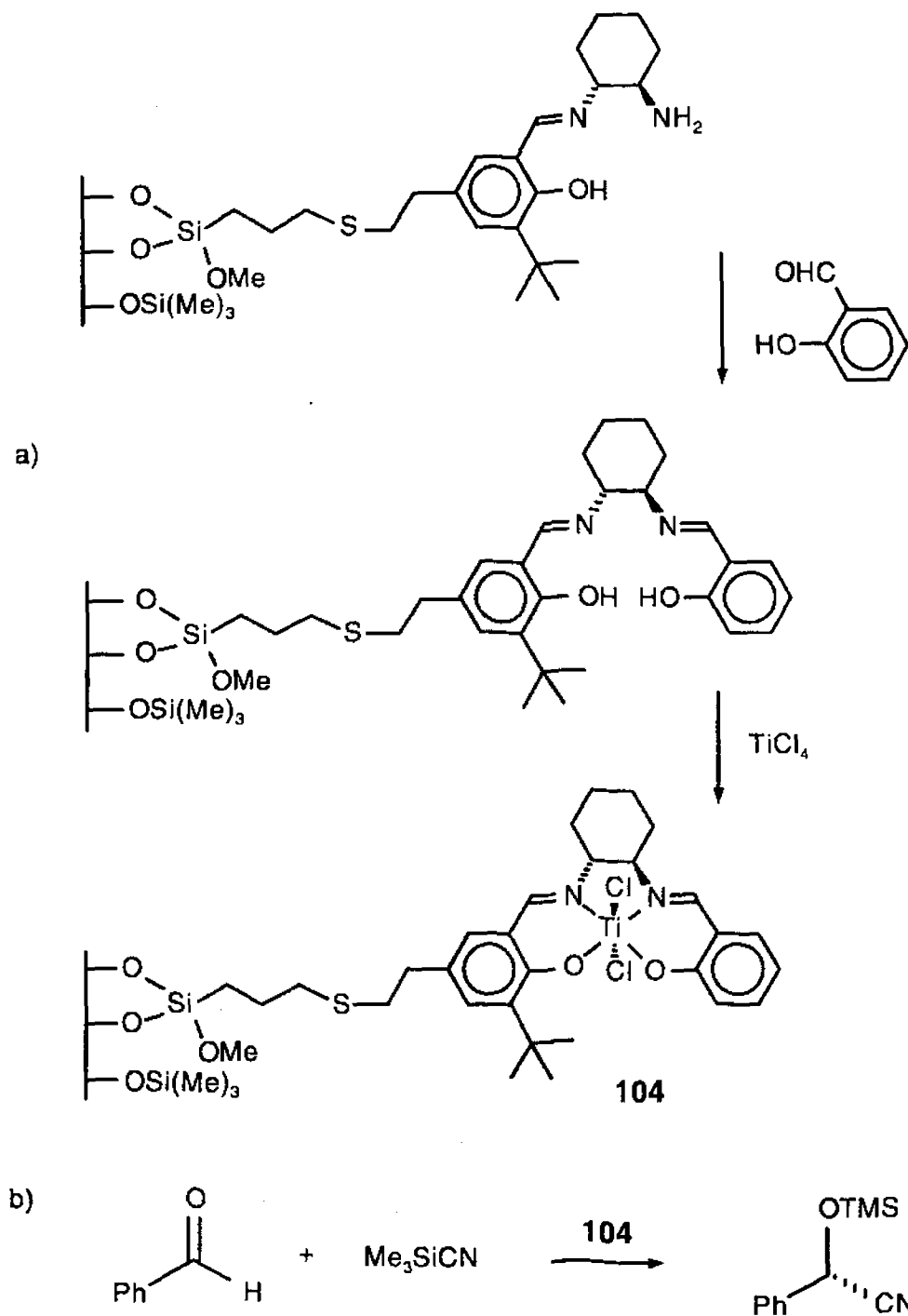
Tương tự như vậy, tác giả Kim đã cố định xúc tác phức cobalt họ salen lên chất mang silica MCM-41 thông qua nhóm imine, được hình thành nhờ phản ứng giữa nhóm aldehyde và nhóm amine (xúc tác **102** H.1.80a) (87). Trong đó, nhóm amine được cố định lên silica nhờ phản ứng giữa 3-aminopropyltrimethoxysilane và các nhóm -OH trên bề mặt MCM-41 như được mô tả ở hình 1.48. Xúc tác **102** được sử dụng cho phản ứng phân giải thủy động học hỗn hợp racemic của epichlorohydrin hoặc styrene oxide thành các sản phẩm diol và oxide tinh khiết quang học tương ứng (H.1.80b). Phản ứng được tiến hành trong dung môi acetonitrile hoặc tetrahydrofuran ở

hiệt độ thường. Kết quả cho thấy các oxide được phân giải với độ chọn lọc quang học tương đối cao, đạt 92% ee cho trường hợp epichlorohydrin và 98% ee cho trường hợp styrene oxide. Kết quả này tương tự như trường hợp phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Tuy nhiên tốc độ phản ứng của trường hợp xúc tác dị thể tương đối chậm do ảnh hưởng của vấn đề truyền khối không chế, vì vậy thời gian phản ứng cần phải dài hơn trường hợp xúc tác đồng thể. Vấn đề thu hồi và tái sử dụng xúc tác vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết trong trường hợp này.

Sử dụng hệ xúc tác tương tự như của tác giả Mayoral (xúc tác **99** và **100**), tác giả Corma cũng dựa trên hệ xúc tác phức đồng của bis(oxazoline) và cố định lên chất mang silica, hình thành xúc tác **103** (H.1.81a) (88). Trong đó, sử dụng phản ứng gốc tự do giữa liên kết C=C và nhóm -SH hình thành liên kết thioether để làm cơ sở cho việc cố định xúc tác. Xúc tác được thiết kế sao cho được liên kết với bề mặt chất mang bằng chuỗi hydrocarbon chứa chín nguyên tử carbon, nhằm tăng độ linh động cho tâm xúc tác. Nhờ vậy, hạn chế được các ảnh hưởng bất lợi do vấn đề truyền khối không chế gây ra. Xúc tác **103** được sử dụng cho phản ứng Friedel-Crafts hydroxyalkyl hóa giữa 1,3-dimethoxybenzene với 3,3,3-trifluoropyruvate trong dung môi acetonitrile ở nhiệt độ thường (H.1.81b). Phản ứng xảy ra với hiệu suất đạt 72% và sản phẩm có độ chọn lọc quang học đạt 92% ee. Trong khi đó, phản ứng sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng đạt hiệu suất 56% và độ chọn lọc quang học đạt 86% ee trong cùng điều kiện phản ứng. Tuy nhiên, sự khác biệt về hoạt tính và độ chọn lọc giữa xúc tác đồng thể và xúc tác dị thể trong trường hợp này vẫn chưa được giải thích rõ ràng. Bên cạnh đó, tác giả còn khảo sát hoạt tính của dung dịch phản ứng sau khi đã tách xúc tác. Kết quả cho thấy dung dịch phản ứng không có hoạt tính, chứng tỏ phản ứng thật sự xảy ra dị thể. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi dung dịch phản ứng bằng phương pháp lọc, được rửa bằng dichloromethane và tái sử dụng cho cùng phản ứng mà hoạt tính không giảm đáng kể.



Hình 1.81 Xúc tác phức đồng cố định trên chất mang silica **103** (a) và phản ứng Friedel-Crafts hydroxyalkyl hóa sử dụng xúc tác **103** (b)



Hình 1.82 Xúc tác phức titanium họ salen cố định trên chất mang silica **104** (a) và phản ứng trimethylsilyl hóa sử dụng xúc tác **104** (b)

Tác giả Kim dựa trên hệ xúc tác phức salen do Jacobsen phát triển để điều chế xúc tác phức titanium cố định trên chất mang silica (xúc tác **104** H.1.82a) (89). Trong đó, 3-mercaptopropyltrimethoxysilane được cố định lên chất mang silica theo phương pháp mô tả ở hình 1.48, sau đó là phản ứng gốc tự do giữa nhóm $-SH$ và nhóm $C=C$ để cố định phần aldehyde hình thành hệ ligand salen tương ứng. Tiếp theo là phản ứng giữa aldehyde này với phân diamine, và sau đó là phần aldehyde còn lại, hình thành hệ ligand salen. Từ đó, phức titanium họ salen được hình thành, và được sử dụng làm xúc tác cho phản ứng cộng hợp bất đối xứng giữa benzaldehyde và trimethylsilylcyanoide trong dung môi dichloromethane khan với thời gian phản ứng 24 h (H.1.82b). Kết quả cho thấy phản ứng sử dụng xúc tác **104** cho sản phẩm với độ chọn lọc quang học có thể đạt đến 93% ee, cao hơn trường hợp sử dụng xúc tác đồng thể tương ứng. Tuy nhiên hoạt tính của xúc tác **104** lại thấp hơn xúc tác phức salen đồng thể. Bên cạnh đó, bản chất của chất mang cũng có ảnh hưởng đến độ chọn lọc của phản ứng, ví dụ xúc tác phức cố định trên silica MCM-41 cho độ chọn lọc tốt hơn trường hợp sử dụng chất mang là silica gel. Các xúc tác trên chất mang silica này cũng có thể được tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính xúc tác không giảm đáng kể.

1.5 KẾT LUẬN

Tóm lại, các ví dụ về xúc tác phức kim loại cố định trên chất mang rắn sử dụng trong tổng hợp hữu cơ đã được giới thiệu trong chương này. Trong đó, mục tiêu quan trọng của việc cố định xúc tác lên chất mang rắn là khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác đã được quan tâm nghiên cứu bên cạnh các yêu cầu cơ bản như hoạt tính và độ chọn lọc của xúc tác. Những giai đoạn đầu tiên xúc tác kim loại trên chất mang rắn chủ yếu chỉ được điều chế bằng phương pháp hấp phụ vật lý đơn giản lên các loại silica hoặc chất mang có bề mặt riêng lớn. Tuy nhiên phương pháp này có thể cho kết quả không đúng về việc phản ứng có thật sự xảy ra dị thể hay không, vì đôi khi, chính lượng kim loại hòa tan vào dung dịch mới thật sự là xúc tác cho phản ứng trong nhiều trường hợp. Vì vậy cho đến ngày nay các công trình nghiên cứu chủ yếu tập trung vào việc cố định xúc tác phức lên chất mang bằng liên kết cộng hóa trị. Ngay cả trong trường hợp này, phản ứng có thật sự xảy ra dị thể, hoặc đồng thể, hoặc một phần đồng thể và một phần dị thể cũng vẫn chưa được nghiên cứu rõ ràng, và vấn đề này vẫn cần phải được nghiên cứu tiếp tục. Tuy vậy, các xúc tác được giới thiệu ở đây bước đầu đã thể hiện được khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần, mặc dù hoạt tính xúc tác giảm nhẹ sau mỗi lần tái sử dụng trong nhiều trường hợp.

Trong các chất mang cho xúc tác phức thường gặp, các polymer không tan trên cơ sở polystyrene đóng một vai trò quan trọng. Các xúc tác trên chất mang polymer như vậy phần nào đáp ứng được cả về hoạt tính và độ chọn lọc xúc tác cũng như cả về mặt thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Trong một số trường hợp xúc tác trên chất mang polymer có hoạt tính và độ chọn lọc tốt hơn xúc tác đồng thể tương ứng, tuy nhiên trong nhiều trường hợp xúc tác đồng thể cho kết quả tốt hơn do không bị ảnh hưởng của vấn đề truyền khối. Chính vì vậy, cần nhiều nghiên cứu để có một sự kết hợp đúng đắn giữa chất mang polymer thích hợp, cấu trúc xúc tác thích hợp, và cả cấu trúc của các liên kết giữa tâm xúc tác và chất mang thích hợp nhất. Bên cạnh các polymer không tan, các chất mang polymer hòa tan cũng đã được giới thiệu ở trên. Các xúc tác phức cố định trên chất mang hòa tan như vậy sẽ hoạt động như một xúc tác đồng thể trong suốt quá trình phản ứng, nhưng lại có thể được đưa về dạng xúc tác dị thể trong quá trình phân riêng xúc tác ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Nhờ đó các xúc tác này đã kết hợp được cả ưu điểm của xúc tác đồng thể và xúc tác dị thể.

Các loại silica với các cấu trúc khác nhau cũng đã được sử dụng làm chất mang cho các xúc tác phức. Các chất mang này có nhược điểm không có nhiều nhóm chức hay khó hình thành nhóm chức hơn so với các chất mang polymer. Tuy nhiên, chất mang silica các loại có ưu điểm nổi bật là độ bền nhiệt, bền cơ lý tốt hơn hẳn so với các chất mang polymer. Vì vậy, số lượng công trình nghiên cứu sử dụng xúc tác phức cố định lên chất mang silica trong tổng hợp hữu cơ ngày càng tăng. Chương này đã giới thiệu một số công trình tiêu biểu về các xúc tác phức, chủ yếu của kim loại chuyển tiếp, cố định lên các loại silica và sử dụng cho nhiều loại phản ứng khác nhau. Tương tự như trường hợp xúc tác trên chất mang polymer, vấn đề làm sáng tỏ bản chất thật sự của xúc tác ở đây cũng phải cần thêm nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, hầu hết các xúc tác giới thiệu ở đây đều có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính không giảm đáng kể. Bên cạnh đó, nhờ cố định xúc tác như vậy, hàm lượng kim loại nặng có mặt trong sản phẩm phản ứng cũng đã được hạn chế đến mức thấp nhất. Đó là những đóng góp lớn về mặt hóa học xanh, đặc biệt cho ngành công nghệ sản xuất dược phẩm và hóa chất tinh khiết.

1.6 TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. M. A. Harmer, *Industrial processes using solid acid catalysts*. J. Clark, D. Macquarrie, Eds., *Handbook of green chemistry* (Blackwell Science Ltd, Oxford, 2002), pp. 86.
2. J. H. Clark, 'Solid acids for green chemistry', *Accounts of Chemical Research*, **35**, 791 (2002).
3. S. Brase, F. Lauterwasser, R. E. Ziegert, 'Recent advances in asymmetric C-C and C-heteroatom bond forming reactions using polymer-bound catalysts', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **345**, 869 (2003).
4. N. T. S. Phan, D. H. Brown, P. Styring, 'A polymer-supported salen-type palladium complex as a catalyst for the Suzuki cross-coupling reaction', *Tetrahedron Letters*, **45**, 7915 (2004).
5. N. T. S. Phan, M. V. D. Sluys, C. W. Jones, 'On the nature of the active species in palladium catalyzed Mizoroki-Heck and Suzuki-Miyaura couplings, homogeneous or heterogeneous catalysis, a critical review', *Advanced synthesis & catalysis*, **348**, 609 (2006).
6. S.-B. Jang, 'Polymer-bound palladium-catalyzed cross-coupling of organoboron compounds with organic halides and organic triflates', *Tetrahedron Letters*, **38**, 1793 (1997).
7. I. Fenger, C. L. Drian, 'Reusable polymer-supported palladium catalysts: An alternative to tetrakis(triphenylphosphine)palladium in the Suzuki cross-coupling reaction', *Tetrahedron Letters*, **39**, 4287 (1998).
8. H. Danjo, D. Tanaka, T. Hayashi, Y. Uozumi, 'Allylic substitution in water catalyzed by amphiphilic resin-supported palladium-phosphine complexes', *tetrahedron*, **55**, 14341 (1999).
9. Y. Uozumi, T. Watanabe, 'Green catalysis: Hydroxycarbonylation of aryl halides in water catalyzed by an amphiphilic resin-supported phosphine-palladium complex', *Journal of Organic Chemistry*, **64**, 6921 (1999).
10. R. B. Bedford, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, V. J. M. Scordia, 'Polystyrene-supported dicyclohexylphenylphosphine adducts of amine- and phosphite-based palladacycles in the Suzuki coupling of aryl chlorides', *Dalton Transaction*, 991 (2005).

11. N. T. S. Phan, D. H. Brown, P. Styring, 'A polymer-supported salen-type palladium complex as a catalyst for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction', *Tetrahedron Letters*, **45**, 7915 (2004).
12. V. Chandrasekhar, A. Athimoolam, 'New hybrid inorganic-organic polymers as supports for heterogeneous catalysis: A novel Pd(0) metalated cyclophosphazene-containing polymer as an efficient heterogeneous catalyst for the Heck reaction', *Organic Letters*, **4**, 2113 (2002).
13. M. R. Buchmeiser, K. Wurst, 'Access to well-defined heterogeneous catalytic systems via ring-opening metathesis polymerization (ROMP): Applications in palladium(II)-mediated coupling reactions', *Journal of American Chemical Society*, **121**, 11101 (1999).
14. J. Schwarz *et al.*, 'N-Heterocyclic carbenes, Part 25 Polymer-supported carbene complexes of palladium: Well-defined, air-stable, recyclable catalysts for the Heck reaction', *Chemistry - A European Journal*, **6**, 1773 (2000).
15. K. Kamahori, S. Tada, K. Ito, S. Itsuno, 'Synthesis of polymer-supported chiral N-sulfonylamino acids and their use in asymmetric diels-alder reaction of cyclopentadiene with methacrolein', *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2547 (1995).
16. S. Kobayashi, K. Kusakabe, H. Ishitani, 'Chiral catalyst optimization using both solid-phase and liquid-phase methods in asymmetric Aza Diels-Alder reactions', *Organic Letters*, **2**, 1225 (2000).
17. R. H. Grubbs, 'Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **45**, 3760 (2006).
18. K. C. Hultsch, J. A. Jernelius, A. H. Hoveyda, R. R. Schrock, 'The first polymer-supported and recyclable chiral catalyst for enantioselective olefin metathesis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **41**, 589 (2002).
19. S. Abraham, P. K. Rajan, K. Sreekumar, 'Polystyrene-supported Cr(VI) reagents: a new class of recyclable oxidising reagents', *Reactive and Functional Polymers*, **34**, 19 (1997).
20. S. Abraham, P. K. Rajan, K. Sreekumar, 'Polymeric analog of isoxazolinium permanganate: Preparation and use as synthetic reagent', *Journal of Applied Polymer Science*, **65**, 1169 (1997).

21. B. Hinzen, R. Lenz, S. V. Ley, 'Polymer supported perruthenate', *Synthesis*, 997 (1998).
22. S. Nagayama, M. Endo, S. Kobayashi, 'Microencapsulated osmium tetroxide. A new recoverable and reusable polymer-supported osmium catalyst for dihydroxylation of olefins', *Journal of Organic Chemistry*, **63**, 6094 (1998).
23. P. G. Cozzi, 'Metal-salen schiff base complexes in catalysis: practical aspects', *Chemical Society Reviews*, **33**, 410 (2004).
24. L. Canali, E. Cowan, H. Deleuze, C. L. Gibson, D. C. Sherrington, 'Polystyrene and polymethacrylate resin-supported Jacobsens alkene epoxidation catalyst', *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **13**, 2055 (2000).
25. F. Minutolo, D. Pini, A. Petri, P. Salvadori, 'Heterogeneous asymmetric epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by polymer-bound (salen)manganese complexes', *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2293 (1996).
26. T. S. Reger, K. D. Janda, 'Polymer-supported (salen)Mn catalysts for asymmetric epoxidation: A comparison between soluble and insoluble matrices', *Journal of American Chemical Society*, **122**, 6929 (2000).
27. C. E. Song *et al.*, 'Heterogeneous asymmetric epoxidation of alkenes catalysed by a polymer-bound (pyrrolidine salen)manganese(III) complex', *Chemical Communications*, 615 (2000).
28. K. Smith, C.-H. Liu, 'Asymmetric epoxidation using a singly-bound supported Katsuki-type (salen)Mn complex', *Chemical Communications*, 886 (2002).
29. K. Rajasree, K. S. Devaky, 'Polymer-bound ethylenediamine-borane reagent: A new class of polymeric reducing agent', *Journal of Applied Polymer Science*, **82**, 593 (2001).
30. S. M. Islam, B. K. Palit, D. K. Mukherjee, C. R. Saha, 'Use of polystyrene bound orthometalated Schiff base complexes of palladium (II) as catalysts for the dihydrogen reduction of nitroalkanes, nitriles and ketones', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **124**, 5 (1997).
31. T. Ohkuma, H. Takeno, Y. Honda, R. Noyori, 'Asymmetric Hydrogenation of Ketones with Polymer-Bound BINAP/Diamine Ruthenium Catalysts', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **343**, 369 (2001).

32. S. Itsuno, M. Chiba, M. Takahashi, Y. Arakawa, N. Haraguchi, 'Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones using polymeric catalyst prepared from polymer-supported 1,2-diamine', *Journal of Organometallic Chemistry*, **692**, 487 (2007).
33. Y. Li, Z. Li, F. Li, Q. Wang, F. Tao, 'Preparation of polymer-supported Ru-TsDPEN catalysts and use for enantioselective synthesis of (S)-fluoxetine', *Organic & Biomolecular Chemistry*, **3** (2005).
34. U. Nagel, J. Leipold, 'The synthesis of rhodium complex immobilized on TentaGel resin', *Chemische Berichte*, **129**, 815 (1996).
35. P. Barbaro *et al.*, 'Recycling asymmetric hydrogenation catalysts by their immobilisation onto ion-exchange resins', *Dalton Transactions*, 1783 (2004).
36. A. Fujii, M. Sodeoka, 'Palladium diaqua and hydroxo complexes with polymer-supported BINAP ligands and their use for catalytic enantioselective reactions', *Tetrahedron Letters*, **40**, 8011 (1999).
37. M. Benaglia, G. Celentano, F. Cozzi, 'Enantioselective Aldol Condensations. Catalyzed by Poly(ethylene glycol)-Supported Proline', *Advanced synthesis & catalysis*, **343**, 171 (2001).
38. M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, A. Puglisi, G. Celentano, 'Poly(Ethylene Glycol)-Supported Proline: A Versatile Catalyst for the Enantioselective Aldol and Iminoaldol Reactions', *Advanced synthesis & catalysis*, **344**, 533 (2002).
39. S. Matsunaga, T. Ohshima, M. Shibasaki, 'Immobilization of asymmetric multifunctional catalysts on an insoluble polymer', *Tetrahedron Letters*, **41**, 8473 (2000).
40. G. Sundararajan, N. Prabakaran, 'A new polymer-anchored chiral catalyst for asymmetric Michael addition reactions', *Organic Letters*, **3**, 389 (2001).
41. H. Nogami, S. Matsunaga, M. Kanai, M. Shibasaki, 'Enantioselective Strecker-type reaction promoted by polymer-supported bifunctional catalyst', *Tetrahedron Letters*, **42**, 279 (2001).
42. Y. M. A. Yamada, M. Ichinohe, H. Takahashi, S. Ikegami, 'Assembled catalysts of titanium and non-cross-linked chiral copolymers for an enantioselective carbonyl-ene reaction', *Tetrahedron Letters*, **43**, 3431 (2002).

43. D. E. Bergbreiter, 'Using soluble polymers to recover catalysts and ligands', *Chemical Reviews*, **102**, 3345 (2002).
44. D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, P. L. Osburn, 'Thermomorphic rhodium(I) and palladium(0) catalysts', *Journal of American Chemical Society*, **120**, 4250 (1998).
45. D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, 'Palladium-catalyzed C-C coupling under thermomorphic conditions', *Journal of American Chemical Society*, **122**, 9058 (2000).
46. D. E. Bergbreiter, S. Furyk, 'Microwave promoted Heck reactions using an oligo(ethylene glycol)-bound SCS palladacycle under thermomorphic conditions', *Green Chemistry*, **6**, 280 (2004).
47. D. E. Bergbreiter, Y.-S. Liu, 'Amphoteric, water-soluble polymer-bound hydrogenation catalysts', *Tetrahedron Letters*, **38**, 3703 (1997).
48. P. Wentworth, K. D. Janda, 'Liquid-phase chemistry: recent advances in soluble polymer-supported catalysts, reagents and synthesis', *Chemical Communications*, 1917 (1999).
49. Q. Yao, 'A soluble polymer-bound ruthenium carbene complex: A robust and reusable catalyst for ring-closing olefin metathesis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **39**, 3896 (2000).
50. L.-T. Chai, W.-W. Wang, Q.-R. Wang, F.-G. Tao, 'Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones with MeO-PEG-supported BIPHEP/DPEN ruthenium catalysts', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **270**, 83 (2007).
51. S. Kobayashi, S. Nagayama, 'A new methodology for combinatorial synthesis. Preparation of diverse quinoline derivatives using a novel polymer-supported scandium catalyst', *Journal of American Chemical Society*, **118**, 8977 (1996).
52. X. Zheng, C. W. Jones, M. Weck, 'Poly(styrene)-supported Co-salen complexes as efficient recyclable catalysts for the hydrolytic kinetic resolution of epichlorohydrin', *Chemistry - A European Journal*, **12**, 576 (2006).
53. T. Malmström, C. Andersson, 'Enantioselective hydrogenation in water catalysed by rhodium phosphine complexes bound to polyacrylic acid', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **139**, 259 (1999).

54. A. N. Ajjou, H. Alper, 'A new, efficient, and in some cases highly regioselective water-soluble polymer rhodium catalyst for olefin hydroformylation', *Journal of American Chemical Society*, **120**, 1466 (1998).
55. C. Li, 'Chiral synthesis on catalysts immobilized in microporous and mesoporous materials', *Catalysis Reviews*, **46**, 419 (2004).
56. J. H. Clark, D. J. Macquarrie, E. B. Mubofu, 'Preparation of a novel silica-supported palladium catalyst and its use in the Heck reaction', *Green Chemistry*, **2**, 53 (2000).
57. C. Baleizão, A. Corma, H. García, A. Leyva, 'An oxime-carbapalladacycle complex covalently anchored to silica as an active and reusable heterogeneous catalyst for Suzuki cross-coupling in water', *Green Chemistry*, **5**, 606 (2003).
58. C. González-Arellano, A. Corma, M. Iglesias, F. Sánchez, 'Pd(II)-schiff base complexes heterogenised on MCM-41 and delaminated zeolites as efficient and recyclable catalysts for the Heck reaction', *Advanced synthesis & catalysis*, **346**, 1758 (2004).
59. R. B. Bedford *et al.*, 'Silica-supported imine palladacycles - recyclable catalysts for the Suzuki reaction?' *Journal of Organometallic Chemistry*, **633**, 173 (2001).
60. N. Gurbuz, S. Özdemir, B. Çetinkaya, T. Seçkin, 'Silica-supported 3-4,5-dihydroimidazol-1-yl-propyltriethoxysilanedichloropalladium(II) complex: Heck and Suzuki cross-coupling reactions', *Applied Organometallic Chemistry*, **17**, 776 (2001).
61. D. Rechavi, M. Lemaire, 'Heterogenization of a chiral Bis(oxazoline) catalyst by grafting onto silica', *Organic Letters*, **3**, 2493 (2001).
62. A. Heckel, D. Seebach, 'Enantioselective heterogeneous epoxidation and hetero-Diels-Alder reaction with Mn- and Cr-salen complexes immobilized on silica gel by radical grafting', *Helvetica Chimica Acta*, **85**, 913 (2002).
63. K. Melis, D. D. Vos, P. Jacobs, F. Verpoort, 'ROMP and RCM catalysed by (R3P)2Cl2Ru=CHPh immobilised on a mesoporous support', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **169**, 47 (2001).
64. N. T. S. Phan, D. H. Brown, P. Styring, 'A facile method for catalyst immobilization on silica: nickel-catalyzed Kumada reactions in a mini-continuous flow and batch reactors', *Green Chemistry*, **6**, 526 (2004).

65. D. Pini, A. Mandolinext, S. previous, O. term, P. Salvadori, 'First example of a silica gel-supported optically active Mn(III) - salen complex as a heterogeneous asymmetric catalyst in the epoxidation of olefins', *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 3883 (1999).
66. G.-J. Kim, J.-H. Shin, 'The catalytic activity of new chiral salen complexes immobilized on MCM-41 by multi-step grafting in the asymmetric epoxidation', *Tetrahedron Letters*, **40**, 6827 (1999).
67. F. Bigi, L. Moroni, R. Maggi, G. Sartori, 'Heterogeneous enantioselective epoxidation of olefins catalysed by unsymmetrical (salen)Mn(III) complexes supported on amorphous or MCM-41 silica through a new triazine-based linker', *Chemical Communications*, 716 (2002).
68. X.-G. Zhou *et al.*, 'Asymmetric epoxidation of alkenes catalysed by chromium binaphthyl Schiff base complex supported on MCM-41', *Chemical Communications*, 1789 (1999).
69. S. Xiang, Y. Zhang, Q. X. a. C. Li, 'Enantioselective epoxidation of olefins catalyzed by Mn (salen)/MCM-41 synthesized with a new anchoring method', *Chemical Communications*, 2696 (2002).
70. G.-J. Kim, S.-H. Kim, 'Immobilization of new Mn(salen) complex over MCM-41 and its activity in asymmetric epoxidation of styrene', *Catalysis Letters*, **57**, 139 (1999).
71. D. Choudhary, S. Paul, R. Gupta, J. H. Clark, 'Catalytic properties of several palladium complexes covalently anchored onto silica for the aerobic oxidation of alcohols', *Green Chemistry*, **8**, 479 (2006).
72. J. A. R. Salvador, J. H. Clark, 'The allylic oxidation of unsaturated steroids by tert-butyl hydroperoxide using surface functionalised silica supported metal catalysts', *Green Chemistry*, **4**, 352 (2002).
73. B. K. Das, J. H. Clark, 'A novel immobilised cobalt(III) oxidation catalyst', *Chemical Communications*, 605 (2000).
74. J.-F. Carpentier, F. Agbossou, A. Mortreux, 'Catalytic asymmetric hydrogenation of activated keto compounds by some homogeneous and silica-supported di(μ -carboxylato)bis(aminophosphinephosphinite)dirhodium complexes', *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 39 (1995).

75. M.-Y. Yin, G.-L. Yuan, Y.-Q. Wu, M.-Y. Huang, Y.-Y. Jiang, 'Asymmetric hydrogenation of ketones catalyzed by a silica-supported chitosan-palladium complex', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **147**, 93 (1999).
76. S. Sahoo, P. Kumarb, F. Lefebvrec, S. B. Halligudi, 'Immobilized chiral diamino Ru complex as catalyst for chemo- and enantioselective hydrogenation', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **237**, 102 (2007).
77. B. Kesanli, W. Lin, 'Mesoporous silica anchored Ru catalysts for highly enantioselective hydrogenation of ketoesters', *Chemical Communications*, 2284 (2004).
78. P. N. Liu, J. G. Deng, Y. Q. Tu, S. H. Wang, 'Highly efficient and recyclable heterogeneous asymmetric transfer hydrogenation of ketones in water', *Chemical Communications*, 2070 (2004).
79. X. Huang, J. Y. Ying, 'Asymmetric transfer hydrogenation over Ru-TsDPEN catalysts supported on siliceous mesocellular foam', *Chemical Communications*, 1825 (2007).
80. A. Corma, M. Iglesias, F. Mohino, F. Sánchez, 'Heterogenised catalysts on zeolites. Synthesis of new chiral Rh(I) complexes with (2S,4R)-trans-4-RCOO-2-(t-butylaminocarbonyl) pyrrolidines and (2S,4S)-cis-4-RCONH-2-(t-butylaminocarbonyl) pyrrolidines. Heterogenisation on silica and a USY-zeolite and study of the role of support on their catalytic profile in hydrogenation of olefins', *Journal of Organometallic Chemistry*, **544**, 147 (1997).
81. S. A. Raynor *et al.*, 'A one-step, enantioselective reduction of ethyl nicotinate to ethyl nipecotinate using a constrained, chiral, heterogeneous catalyst', *Chemical Communications*, 1925 (2000).
82. C. M. Crudden, D. Allen, M. D. Mikoluk, J. Sun, 'Rhodium bis-phosphine catalysts on mesoporous silica supports: new highly efficient catalysts for the hydrogenation of alkenes', *Chemical Communications*, 1154 (2001).
83. A. Heckel, D. Seebach, 'Immobilization of TADDOL with a high degree of loading on porous silica gel and first applications in enantioselective catalysis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **39**, 163 (2000).

84. R. J. Clarke, I. J. Shannon, 'Mesopore immobilised copper bis(oxazoline) complexes for enantioselective catalysis', *Chemical Communications*, 1936 (2001).
85. M. I. Burguete *et al.*, ' Bis(oxazoline)copper complexes covalently bonded to insoluble support as catalysts in cyclopropanation reactions', *Journal of Organic Chemistry*, **66**, 8893 (2001).
86. D. A. Annis, E. N. Jacobsen, ' Polymer-supported chiral Co(Salen) complexes: Synthetic applications and mechanistic investigations in the hydrolytic kinetic resolution of Terminal Epoxides', *Journal of American Chemical Society*, **121**, 4147 (1999).
87. G.-J. Kim, D.-W. Park, 'The catalytic activity of new chiral salen complexes immobilized on MCM-41 in the asymmetric hydrolysis of epoxides to diols', *Catalysis Today*, **63**, 537 (2000).
88. A. Corma *et al.*, 'Chiral copper(II) bisoxazoline covalently anchored to silica and mesoporous MCM-41 as a heterogeneous catalyst for the enantioselective Friedel-Crafts hydroxyalkylation', *Chemical Communications*, 1058 (2002).
89. J.-H. Kim, G.-J. Kim, 'Enantioselectivities of Chiral Ti(IV) Salen Complexes Immobilized on MCM-41 in Asymmetric Trimethylsilylcyanation of Benzaldehyde', *Catalysis Letters*, **92**, 123 (2004).

TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ CHẤT LỎNG ION

2.1 CÁI NHÌN CHUNG DƯỚI GÓC ĐỘ HÓA HỌC XANH

Theo định hướng của phát triển bền vững, các quá trình tổng hợp hữu cơ ngày nay có nhiệm vụ giải quyết vấn đề tối ưu hóa cả về phương diện hóa học xanh bên cạnh phương diện kinh tế truyền thống. Một quá trình tổng hợp lý tưởng ngày nay phải cho hiệu suất và độ chuyển hóa tiến đến 100% và quá trình phải được thực hiện trong điều kiện thân thiện với môi trường. Một lĩnh vực nghiên cứu ngày càng thu hút sự quan tâm của cộng đồng các nhà hóa học là vấn đề thay thế các dung môi hữu cơ dễ bay hơi truyền thống bằng các dung môi xanh hơn (*greener solvents*), nhằm hạn chế các bất lợi do các dung môi hữu cơ này gây ra như vấn đề cháy nổ và an toàn của người lao động cũng như ảnh hưởng lên môi trường sống. Bên cạnh đó, việc thay thế các dung môi hữu cơ truyền thống bằng các dung môi xanh hơn còn liên quan đến vấn đề tách và tinh chế sản phẩm, cũng như vấn đề thu hồi và tái sử dụng xúc tác - đặc biệt là các xúc tác kim loại chuyển tiếp đắt tiền (1). Một trong các loại dung môi được xem là xanh hơn so với các dung môi hữu cơ truyền thống đang được nghiên cứu là các chất lỏng ion (*ionic liquids*).

Chất lỏng ion được định nghĩa là những chất lỏng chỉ chứa toàn bộ ion mà không có các phân tử trung hòa trong đó (2). Thường gặp nhất là những muối chứa các cation hữu cơ như tetraalkylammonium, alkylpyridinium, 1,3-dialkylimidazolium, tetraalkylphosphonium... Các chất lỏng ion được xem là dung môi có tính chất thay đổi theo yêu cầu của người sử dụng, do các tính chất vật lý như nhiệt độ nóng chảy, độ nhớt, tỷ trọng, cân bằng ái nước - ái dầu ... của chúng có thể được thay đổi theo yêu cầu của phản ứng cần thực hiện. Những thông số này có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi cấu trúc của các cation và anion hình thành nên chất lỏng ion (1). Các chất lỏng ion khi được sử dụng làm dung môi sẽ có một số tính chất đặc biệt

như được liệt kê dưới đây. Nhờ vào những tính chất này, chất lỏng ion thể hiện được nhiều ưu điểm so với các dung môi hữu cơ truyền thống, và cũng nhờ đó chúng được xem như là những dung môi xanh cho tổng hợp hữu cơ. Các tính chất đặc trưng tổng quát của các chất lỏng ion thường gặp là (3):

1. Các chất lỏng ion hoàn toàn không bay hơi và không có áp suất hơi. Do đó, chúng không gây ra các vấn đề liên quan đến cháy nổ, an toàn cho người vận hành cũng như đối với môi trường sống - là các vấn đề thường gặp khi sử dụng các dung môi hữu cơ dễ bay hơi truyền thống.
2. Các chất lỏng ion có độ bền nhiệt cao và không bị phân hủy vì nhiệt trong một khoảng nhiệt độ khá rộng. Vì vậy, có thể thực hiện các phản ứng đòi hỏi nhiệt độ cao trong chất lỏng ion một cách hiệu quả.
3. Các chất lỏng ion có khả năng hòa tan một dãy khá rộng các chất hữu cơ, chất vô cơ cũng như các hợp chất cơ kim.
4. Các chất lỏng ion có khả năng hòa tan khá tốt các khí như H_2 , O_2 , CO , CO_2 . Do đó chúng là dung môi có nhiều hứa hẹn cho các phản ứng cần sử dụng pha khí như hydrogen hóa xúc tác, carbonyl hóa, hydroformyl hóa, oxy hóa bằng không khí.
5. Độ tan của chất lỏng ion phụ thuộc vào bản chất cation và anion tương ứng. Bằng cách thay đổi cấu trúc của các ion này, có thể điều chỉnh được độ tan của chúng phù hợp với yêu cầu.
6. Các chất lỏng ion mặc dù phân cực nhưng thông thường không tạo phức phối trí với các hợp chất cơ kim, các enzyme, và với các hợp chất hữu cơ khác nhau.
7. Nhờ có tính chất ion, rất nhiều phản ứng hữu cơ thực hiện trong dung môi chất lỏng ion thường có tốc độ phản ứng lớn hơn so với trường hợp sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường, đặc biệt là khi có sự hỗ trợ của vi sóng (*microwave*).
8. Hầu hết các chất lỏng ion có thể được lưu trữ trong một thời gian dài mà không bị phân hủy.
9. Các chất lỏng ion là dung môi có nhiều triển vọng cho các phản ứng cần độ chọn lọc quang học tốt. Có thể sử dụng các chất lỏng ion có cấu trúc bất đối xứng để điều chỉnh độ chọn lọc quang học của phản ứng.
10. Các chất lỏng ion chứa chloroaluminate ion là những Lewis acid mạnh, có khả năng thay thế cho các acid độc hại như HF trong nhiều phản ứng cần sử dụng xúc tác acid.

Bên cạnh đó, một tính chất khác góp phần xếp loại chất lỏng ion đúng cùng với các dung môi xanh khác là khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác hòa tan trong chất lỏng ion, đặc biệt là các xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp. Trong trường hợp này, xúc tác phức kim loại được hòa tan trực tiếp vào chất lỏng ion; hoặc bằng phương pháp gián tiếp trong đó xúc tác được hòa tan vào một dung môi hữu cơ, thêm dung dịch này vào chất lỏng ion, và sau đó đuổi dung môi hữu cơ bằng phương pháp chưng cất dưới áp suất thấp. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng cũng như xúc tác dư được tách ra khỏi chất lỏng ion bằng phương pháp chưng cất hoặc trích ly với các dung môi hữu cơ thích hợp. Xúc tác phức kim loại hòa tan trong chất lỏng ion và không bị tách ra trong quá trình phân riêng sản phẩm phản ứng, và hệ chất lỏng ion cùng với xúc tác chứa trong đó có khả năng thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Một số trường hợp, trong quá trình trích ly tách sản phẩm phản ứng, một phần xúc tác có thể hòa tan vào pha dung môi hữu cơ, làm giảm khả năng tái sử dụng của hệ chất lỏng ion và xúc tác. Có thể hạn chế vấn đề này bằng cách điều chỉnh cấu trúc ligand của xúc tác hoặc điều chỉnh cấu trúc của chất lỏng ion (4).

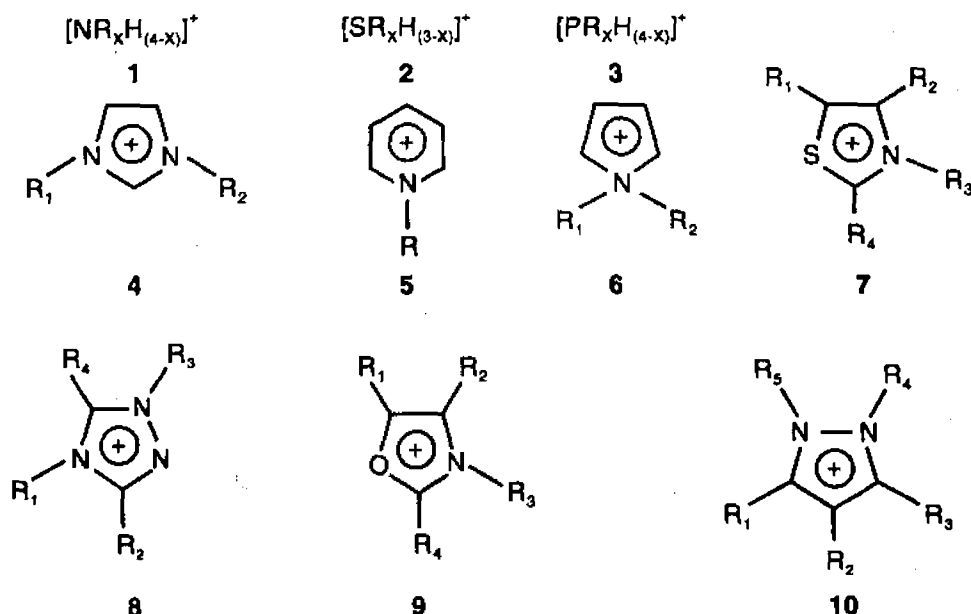
Chương này sẽ tập trung giới thiệu các vấn đề cơ bản liên quan đến chất lỏng ion, bao gồm: (i) các quá trình tổng hợp và tinh chế các chất lỏng ion thường gặp trong tổng hợp hữu cơ, (ii) các tính chất hóa lý quan trọng của chất lỏng ion liên quan đến việc sử dụng chúng làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ, (iii) đặc biệt nhấn mạnh các phản ứng hữu cơ đã và đang được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong các loại chất lỏng ion thường gặp, và (iv) các chất lỏng ion đóng vai trò là xúc tác cho một số phản ứng tổng hợp hữu cơ thường gặp. Mặc dù có nhiều loại chất lỏng ion cũng như nhiều loại phản ứng hữu cơ khác nhau có thể thực hiện được trong chất lỏng ion, ở đây chỉ giới thiệu các loại phản ứng cũng như các vấn đề liên quan chưa được trình bày chi tiết ở các giáo trình “Hóa hữu cơ” cơ bản. Cần lưu ý chất lỏng ion có ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, tuy nhiên ở đây chỉ giới thiệu ứng dụng chất lỏng ion làm dung môi xanh trong tổng hợp hữu cơ.

2.2 TỔNG HỢP CÁC CHẤT LỎNG ION THƯỜNG GẶP

2.2.1 Nguyên tắc tổng hợp chất lỏng ion

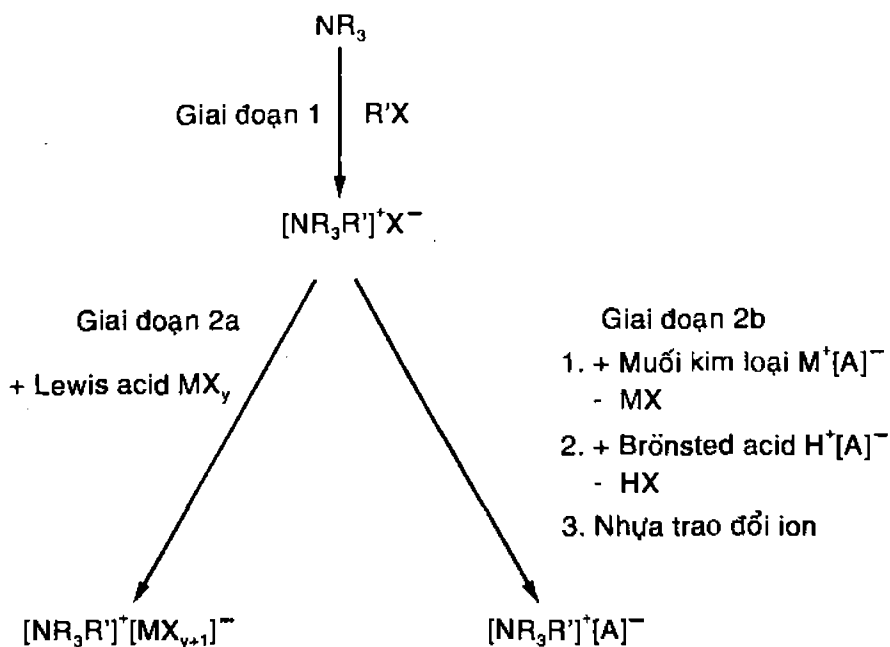
Số lượng công trình khoa học liên quan đến việc tổng hợp và tinh chế chất lỏng ion được công bố ngày càng nhiều, đặc biệt trong những năm gần đây. Mặc dù các nhà hóa học đều sử dụng những phản ứng hữu cơ cơ bản gần như tương tự nhau trong quá trình tổng hợp chất lỏng ion, có vẻ như mỗi nhà khoa học của lĩnh vực này đều có một kỹ thuật hay thủ thuật riêng

để tăng cường hiệu suất và độ tinh khiết và đó là vấn đề liên quan đến thực nghiệm. Ở đây sẽ giới thiệu những quá trình tổng hợp thường gặp nhất được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây. Trong đó, nguyên tắc chung của các quá trình tổng hợp đã sử dụng cũng như một số ưu nhược điểm của chúng sẽ được giới thiệu. Tuy nhiên phần này không đi sâu vào chi tiết công nghệ của các quá trình này.



Hình 2.1 Cấu trúc của các cation thường gặp trong chất lỏng ion 1 - 10

Các chất lỏng ion thường gặp chủ yếu chứa các cation như tetraalkylammonium (cation 1), trialkylsulphonium (cation 2), tetraalkylphosphonium (cation 3), 1,3-dialkylimidazolium (cation 4), *N*-alkylpyridinium (cation 5), *N,N*-dialkylpyrrolidinium (cation 6), *N*-alkylthiazolium (cation 7), *N,N*-dialkyltriazolium (cation 8), *N,N*-dialkyloxazolium (cation 9), *N,N*-dialkylpyrazolium (cation 10) (H.2.1). Các anion thường gặp của chất lỏng ion ngoài một số ít các halide anion có thể là BF_4^- , PF_6^- , SbF_6^- , $ZnCl_3^-$, $CuCl_2^-$, $SnCl_3^-$, $N(CF_3SO_2)_2^-$, $N(C_2F_5SO_2)_2^-$, $N(FSO_2)_2^-$, $C(CF_3SO_2)_3^-$, $CF_3CO_2^-$, $CF_3SO_3^-$, và $CH_3SO_3^-$. Ngoài ra còn có các anion đa nhân (polynuclear anion) khác như $Al_2Cl_7^-$, $Al_3Cl_{10}^-$, $Au_2Cl_7^-$, $Fe_2Cl_7^-$, và $Sb_2F_{11}^-$. Trong đó các chất lỏng ion chứa các anion đa nhân như vậy thường dễ bị phân hủy dưới tác động của không khí và hơi nước. Tùy thuộc vào mục đích sử dụng chất lỏng ion mà lựa chọn cấu trúc cation và anion thích hợp. Tuy nhiên, việc lựa chọn chất lỏng ion thích hợp có vẻ như thường liên quan nhiều đến vấn đề thực nghiệm (3).



Hình 2.2 Một quy trình điều chế chất lỏng ion
họ muối ammonium tổng quát

Thông thường, các quá trình tổng hợp chất lỏng ion được chia thành hai giai đoạn tổng quát: (i) tạo muối để hình thành cation thích hợp (giai đoạn 1 H.2.2), và (ii) trao đổi anion để hình thành sản phẩm chất lỏng ion mong muốn (giai đoạn 2a và 2b H.2.2). Trong một số trường hợp, chỉ cần sử dụng giai đoạn thứ nhất để điều chế ra chất lỏng ion mong muốn, ví dụ chỉ cần tạo muối bậc bốn của các hợp chất amine hay phosphane sử dụng các tác nhân alkyl hóa khác nhau tùy theo yêu cầu. Thực tế, có nhiều chất lỏng ion có nhiệt độ nóng chảy dưới 100°C và đáp ứng tốt các yêu cầu làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ có thể được điều chế một cách dễ dàng bằng phương pháp tạo muối trực tiếp như vậy. Một số ví dụ của các chất lỏng ion điều chế theo phương pháp này được giới thiệu ở bảng 2.1 dưới đây (5).

Bảng 2.1 Một số chất lỏng ion được điều chế bằng phương pháp tạo muối trực tiếp

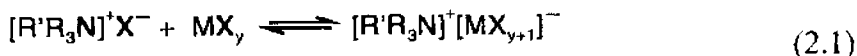
Chất lỏng ion	Tác nhân alkyl hóa	Nhiệt độ nóng chảy, [°C]
[EMIM]CF ₃ SO ₃ ^[a]	Methyl triflate	- 9
[BMIM]CF ₃ SO ₃ ^[b]	Methyl triflate	16
[Ph ₃ POc]OTs ^[c]	OcOTs	70 – 71
[Bu ₃ NMe]OTs	MeOTs	62
[BMIM]Cl	Chlorobutane	65 – 69

[a] EMIM = 1-ethyl-3-methylimidazolium, CF₃SO₃ = triflate anion

[b] BMIM = 1-n-butyl-3-methylimidazolium

[c] Oc = octyl, Ts = H₃CC₆H₄-SO₂ (tosyl)

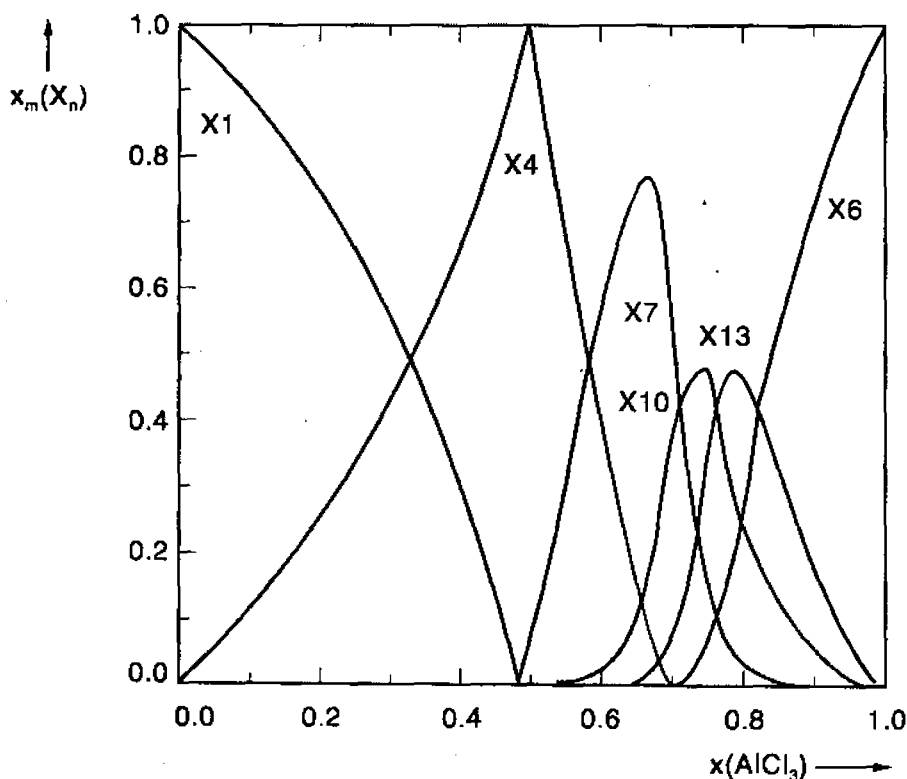
Trong trường hợp không thể hình thành anion thích hợp bằng phương pháp tạo muối như trên, cần sử dụng thêm giai đoạn thứ hai (giai đoạn 2a hoặc 2b H.2.2). Ví dụ bắt đầu từ muối ammonium [R'R₃N⁺]X⁻ điều chế từ giai đoạn thứ nhất (H.2.2), có thể sử dụng hai phương pháp để có thể thu được anion thích hợp trong chất lỏng ion. Thứ nhất, có thể xử lý muối ammonium [R'R₃N⁺]X⁻ với một Lewis acid dạng MX_y để có chất lỏng ion [R'R₃N]⁺ [MX_{y+1}]⁻. Thứ hai, cũng có thể trao đổi anion X⁻ thành anion mong muốn, bằng cách xử lý với muối M⁺[A]⁻ kèm theo sự kết tủa M⁺X⁻, hoặc có thể xử lý với một acid mạnh như H⁺[A]⁻ kèm theo sự giải phóng H⁺X⁻. Trong trường hợp thứ nhất (giai đoạn 2a H.2.2), khi đạt cân bằng, trong dung dịch có nhiều anion tồn tại tùy thuộc vào tỷ lệ mol giữa [R'R₃N⁺]X⁻ và MX_y (phương trình 2.1):



Khi sử dụng một lượng dư Lewis acid MX_y, phản ứng acid-base giữa anion mới sinh ra với Lewis acid dư sẽ tiếp tục hình thành các anion khác. Ví dụ trường hợp sử dụng Lewis acid là AlCl₃ để điều chế chất lỏng ion họ chloroaluminate, ngoài anion AlCl₄⁻ còn có thể có các anion như Al₂Cl₇⁻, Al₃Cl₁₀⁻ (phương trình 2.2 và 2.3):



Sự hình thành các anion khác nhau trong chất lỏng ion họ chloroaluminate phụ thuộc vào tỷ lệ phần mol của AlCl_3 được mô tả ở hình 2.3. Từ đó có thể thấy rằng khi xử lý muối chloride của amine với AlCl_3 , đầu tiên chất lỏng ion với anion là AlCl_4^- được hình thành. Với tỷ lệ phần mol của AlCl_3 chính xác là 0,5, AlCl_4^- là anion duy nhất có mặt trong chất lỏng ion. Trong trường hợp tỷ lệ phần mol của AlCl_3 lớn hơn 0,5, các anion chloroaluminate đa nhân sẽ được hình thành, ở trạng thái cân bằng với nhau, và cân bằng với AlCl_4^- anion. Ở tỷ lệ phần mol của AlCl_3 khá cao, các anion sẽ tồn tại ở trạng thái cân bằng với dạng dimer của AlCl_3 là Al_2Cl_6 . Cần lưu ý là các chất lỏng ion họ chloroaluminate là loại thông dụng nhất được điều chế theo phương pháp này, tuy nhiên một số chất lỏng ion khác cũng có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như vậy (bảng 2.2) (5).



Hình 2.3 Ảnh hưởng của tỷ lệ AlCl_3 lên sự hình thành các anion khác nhau có mặt trong chất lỏng ion họ chloroaluminate, trong đó $X1 = \text{Cl}^-$, $X4 = \text{AlCl}_4^-$, $X7 = \text{Al}_2\text{Cl}_7^-$, $X10 = \text{Al}_3\text{Cl}_{10}^-$, $X13 = \text{Al}_4\text{Cl}_{13}^-$, $X6 = \text{Al}_2\text{Cl}_6$

Bảng 2.2 Một số chất lỏng ion được điều chế bằng phản ứng giữa muối halide của amine với Lewis acid

Chất lỏng ion ^[a]	Anion
[Cation]Cl/AlCl ₃	Cl ⁻ , AlCl ₄ ⁻ , Al ₂ Cl ₇ ⁻ , Al ₃ Cl ₁₀ ⁻
[Cation]Cl/AlEtCl ₂	AlEtCl ₃ ⁻ , Al ₂ Et ₂ Cl ₅ ⁻
[Cation]Cl/BCl ₃	Cl ⁻ , BCl ₄ ⁻
[Cation]Cl/CuCl	CuCl ₂ ⁻ , Cu ₂ Cl ₃ ⁻ , Cu ₃ Cl ₄ ⁻
[Cation]Cl/SnCl ₂	SnCl ₃ ⁻ , Sn ₂ Cl ₅ ⁻

[a] cation = pyridinium, imidazolium ion

Bảng 2.3 Một số chất lỏng ion được điều chế bằng phương pháp trao đổi anion

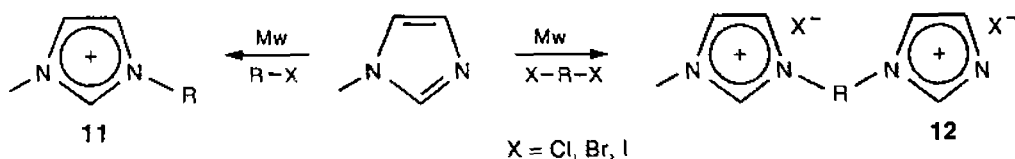
Chất lỏng ion	Nguồn anion
[Cation][PF ₆]	HPF ₆
[Cation][BF ₄]	HBF ₄ , NH ₄ BF ₄ , NaBF ₄
[Cation][(CF ₃ SO ₂) ₂ N]	Li[(CF ₃ SO ₂) ₂ N]
[Cation][(CF ₃ SO ₃)]	CF ₃ SO ₃ CH ₃ , NH ₄ [(CF ₃ SO ₃)]
[Cation][CH ₃ CO ₂]	Ag[CH ₃ CO ₂]
[Cation][CF ₃ CO ₂]	Ag[CF ₃ CO ₂]
[Cation][(CF ₃ (CF ₂) ₃ CO ₂)]	K[CF ₃ (CF ₂) ₃ CO ₂]
[Cation][NO ₃]	AgNO ₃ , NaNO ₃
[Cation][N(CN) ₂]	Ag[N(CN) ₂]
[Cation][CB ₁₁ H ₁₂]	Ag[CB ₁₁ H ₁₂]
[Cation][AuCl ₄]	HAuCl ₄

Trong trường hợp thứ hai (giai đoạn 2b H.2.2), muối ammonium [R'R₃N⁺]⁻X⁻ được tham gia phản ứng với muối M⁺[A]⁻ kèm theo sự kết tủa M⁺X⁻, hoặc tham gia phản ứng với một acid mạnh như H⁺[A]⁻ kèm theo sự giải phóng H⁺X⁻. Một phương pháp khác, mặc dù ít được nghiên cứu, nhưng có thể được sử dụng để điều chế các chất lỏng ion với độ tinh khiết cao là phương pháp sử dụng nhựa trao đổi ion. Trước đây, các muối Ag⁺ được sử dụng, nhằm kết tủa AgX, giúp cho quá trình tinh chế chất lỏng ion dễ dàng hơn. Tuy nhiên các muối Ag⁺ có giá thành cao, nên được sử dụng hạn chế. Trong những năm gần đây, rất nhiều phản ứng trao đổi anion với các tác chất khác nhau được thực hiện để điều chế chất lỏng ion theo yêu cầu (bảng 2.3). Cần lưu ý rằng cấu trúc của chất lỏng ion có ảnh hưởng nhiều đến quá trình tinh chế chúng khi được điều chế theo phương pháp này, ví dụ quá

trình tinh chế chất lỏng ion không tan trong nước sẽ dễ dàng hơn quá trình tinh chế chất lỏng ion tan trong nước. Nguyên nhân của điều này là do các anion hay cation tạp chất thường tan trong nước, và được loại trừ khỏi chất lỏng ion không tan trong nước bằng phương pháp trích ly (6).

2.2.2 Tổng hợp các chất lỏng ion họ imidazolium

Bảng 2.4 Tổng hợp một số chất lỏng ion họ imidazolium



STT	Alkylhalide (RX)	RX- mmol	MIM- mmol	MW-thời gian/s	Hiệu suất (%)
1	1-chlorobutane	4	2	30+15+15+15+15	76
2	1-bromobutane	2.2	2	30+15+15+15	86
3	1-iodobutane	2.2	2	30+10+10+10	92
4	2-bromobutane	4	2	30+15+15+15+15	71
5	1-chlorohexane	2.2	2	30+15+15+15+15	81
6	1-bromohexane	2.2	2	30+15+15+15	89
7	1-iodohexane	2.2	2	30+10+10+10	93
8	1-iodoheptane	2.2	2	30+10+10+10	94
9	1-bromooctane	2.2	2	30+15+15+15	91
10	1,4-dibromobutane	1	2.2	30+15+15+15	81
11	1,4-diiodobutane	1	2.2	15+15+10+10	91
12	1,6-dichlorohexane	1	2.2	30+15+15+15+15	82
13	1,6-dibromohexane	1	2.2	30+15+10+10	92
14	1,6-diiodohexane	1	2.2	15+15+10+10	85
15	1,8-dichlorooctane	1	2.2	30+15+15+15+15	78
16	1,8-dibromooctane	1	2.2	30+15+15+15	92
17	1,8-diiodooctane	1	2.2	15+15+10+10	94

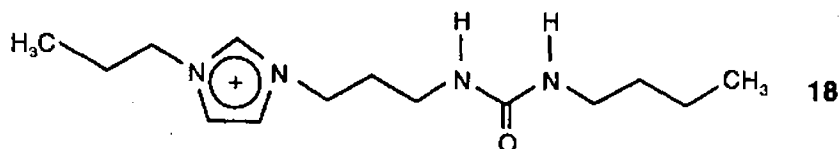
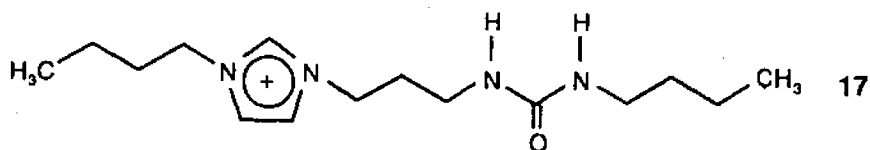
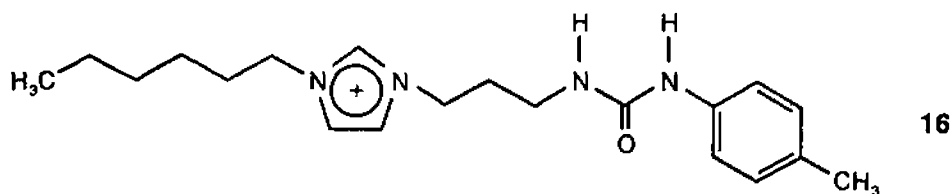
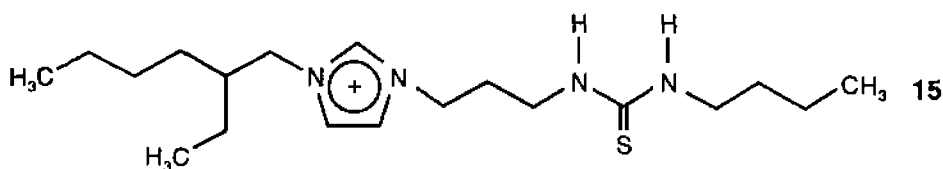
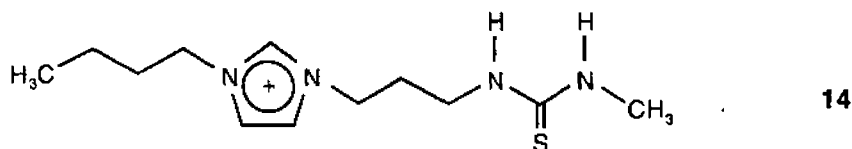
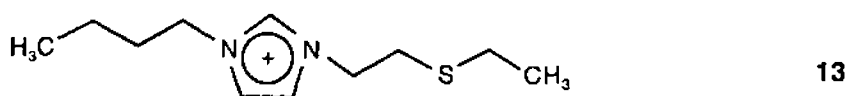
Mặc dù có nhiều loại chất lỏng ion khác nhau đã được tổng hợp và sử dụng, các chất lỏng ion họ imidazolium đóng vai trò hết sức quan trọng, và được đặc biệt quan tâm nghiên cứu. Các chất lỏng ion này cũng được điều chế bằng phản ứng tạo muối trực tiếp nhờ phản ứng alkyl hóa *N*-methylimidazole trong điều kiện gia nhiệt thông thường, hình thành sản phẩm 1-alkyl-3-methylimidazolium halide. Trong đó, tác nhân *N*-methylimidazole hiện nay được tìm thấy dễ dàng trên thị trường. Tùy theo mục đích, có thể sử dụng trực tiếp chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium halide, hoặc có thể trao đổi ion halide với các anion thích hợp bằng các quy trình 2a và 2b mô tả

ở hình 2.2 nói trên. Do các chất lỏng ion này không bay hơi, nên không thể tinh chế chúng bằng phương pháp chưng cất như các dung môi hữu cơ thông thường khác. Thay vào đó, các chất lỏng ion này thường được tinh chế bằng cách hòa tan chúng trong các dung môi như acetonitrile hoặc tetrahydrofuran, xử lý với than hoạt tính để hấp phụ các tạp chất, và cuối cùng đuổi dung môi dưới áp suất kém (3).

Sau đó, phương pháp tổng hợp chất lỏng ion được cải tiến nhờ sự hỗ trợ của vi sóng (*microwave*) trong điều kiện phản ứng không dung môi. Diễn hình của quá trình tổng hợp chất lỏng ion họ imidazolium được cải tiến theo hướng như vậy là công trình của tác giả Varma (bảng 2.4) (7). Trong đó, hiệu quả của phương pháp gia nhiệt bằng vi sóng được so sánh với phương pháp gia nhiệt truyền thống. Để hạn chế sự bay hơi của các tác nhân alkyl halide ở nhiệt độ cao, cũng như hạn chế các phản ứng phụ có thể xảy ra khi hỗn hợp phản ứng được chiếu vi sóng trong thời gian quá dài, phương pháp chiếu xạ gián đoạn được sử dụng. Ví dụ, đối với trường hợp tác nhân alkyl hóa là 1-chlorobutane, hỗn hợp phản ứng được chiếu xạ bằng vi sóng trong thời gian 30 s, sau đó ngừng một thời gian, và tiếp tục chiếu xạ thêm 15 s. Quá trình chiếu xạ 15 s, nghỉ một thời gian, và tiếp tục chiếu xạ được lặp lại thêm ba lần nữa. Tác giả Varma cũng đã tổng hợp chất lỏng ion chứa hai nhân imidazolium bằng cách sử dụng các tác nhân alkyl dihalide cho phản ứng alkyl hóa (các chất lỏng ion **12**). Trong trường hợp này, sản phẩm thể hai lần là sản phẩm chủ yếu nếu sử dụng tỷ lệ mol thích hợp. Các phản ứng có sự hỗ trợ của vi sóng đều cho hiệu suất cao trên 70%, có trường hợp lên đến 94%, đặc biệt trong khoảng thời gian nhỏ hơn hai phút. Trong khi đó, để đạt được hiệu suất tương tự, phương pháp gia nhiệt thông thường cần thời gian phản ứng lên đến năm giờ. Một ưu điểm khác của phương pháp này là không cần phải sử dụng một lượng dư tác nhân alkyl halide như trường hợp gia nhiệt truyền thống. Bên cạnh đó, phản ứng được thực hiện trong điều kiện không dung môi, đã loại trừ được các vấn đề do việc sử dụng dung môi hữu cơ dễ bay hơi gây ra.

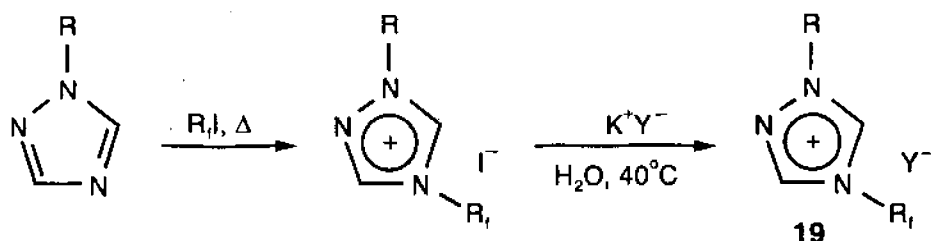
Bên cạnh các chất lỏng ion họ imidazolium với gốc alkyl đơn giản, các nghiên cứu gần đây quan tâm đến việc điều chế chất lỏng ion với gốc alkyl chứa các nhóm chức khác nhau, nhằm mục đích thay đổi tính chất hóa lý của chúng theo hướng mong muốn. Tác giả Rogers và Davis đã tổng hợp nhiều chất lỏng ion họ imidazolium chứa các nhóm urea, thiourea, và thioether ở các gốc alkyl, tồn tại dưới dạng muối với anion PF_6^- (các chất lỏng ion **13 – 18** H.2.4) (8). Trong đó, các nhóm chức này được đưa vào cấu trúc của cation trên cơ sở imidazole bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường tổng hợp các chất urea, thiourea, và thioether, chẳng hạn như sử dụng phản ứng giữa nhóm amine và nhóm isocyanate. Sau đó, các dẫn

xuất của imidazole này được chuyển thành dạng muối imidazolium iodide tương ứng bằng phản ứng alkyl hóa tương tự như trên. Anion iodide được tiến hành trao đổi với anion PF_6^- bằng cách xử lý với dung dịch KPF_6 , hình thành sản phẩm chất lỏng ion mong muốn. Do các chất lỏng ion này không tan trong nước, nên muối KPF_6 dư được loại bỏ ra khỏi sản phẩm dễ dàng bằng cách rửa với nước. Với cấu trúc như vậy, các chất lỏng ion này thuộc loại kỵ nước, và trong nghiên cứu này đã được sử dụng làm dung môi trích ly các cation kim loại nặng như Hg^{2+} , Cd^{2+} ra khỏi dung dịch nước. Nhờ khả năng hòa tan tốt các kim loại chuyển tiếp như vậy, các chất lỏng ion này cũng có nhiều hứa hẹn làm dung môi cho các phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp.



Hình 2.4 Cấu trúc của cation các chất lỏng ion họ imidazolium chứa các nhóm urea, thiourea, và thioether 13 - 18

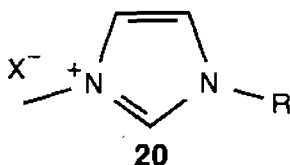
Cũng nhằm mục đích thay đổi các tính chất hóa lý của chất lỏng ion, tác giả Shreeve đã tiến hành tổng hợp các chất lỏng ion họ triazolium với gốc alkyl chứa nhiều nguyên tử F (chất lỏng ion **19** H.2.5) (9). Các chất lỏng ion này vẫn được giới thiệu trong phần này, do quá trình điều chế chúng có nhiều điểm tương đồng với các chất lỏng ion họ imidazolium. Trong đó, các dẫn xuất 1,4-alkyl(polyfluoroalkyl)-1,2,4-triazolium iodide hoặc bromide đã được điều chế nhờ phản ứng alkyl hóa với các tác nhân polyfluoroalkyl iodide hay bromide ở nhiệt độ khoảng 100 - 120°C trong điều kiện không dung môi. Sau đó, tiến hành thực hiện phản ứng trao đổi anion với dung dịch các muối thích hợp trong dung môi là nước ở nhiệt độ khoảng 40°C, để hình thành các chất lỏng ion tương ứng có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn các dẫn xuất iodide hay bromide. Với nhiều nguyên tử F có mặt trong cấu trúc phân tử, các chất lỏng ion này có một số tính chất đặc biệt mà các chất lỏng ion thông thường không có. Các vấn đề này sẽ được giới thiệu ở các chương tiếp theo.



Hình 2.5 Tổng hợp chất lỏng ion chứa các gốc polyfluoroalkyl **19**

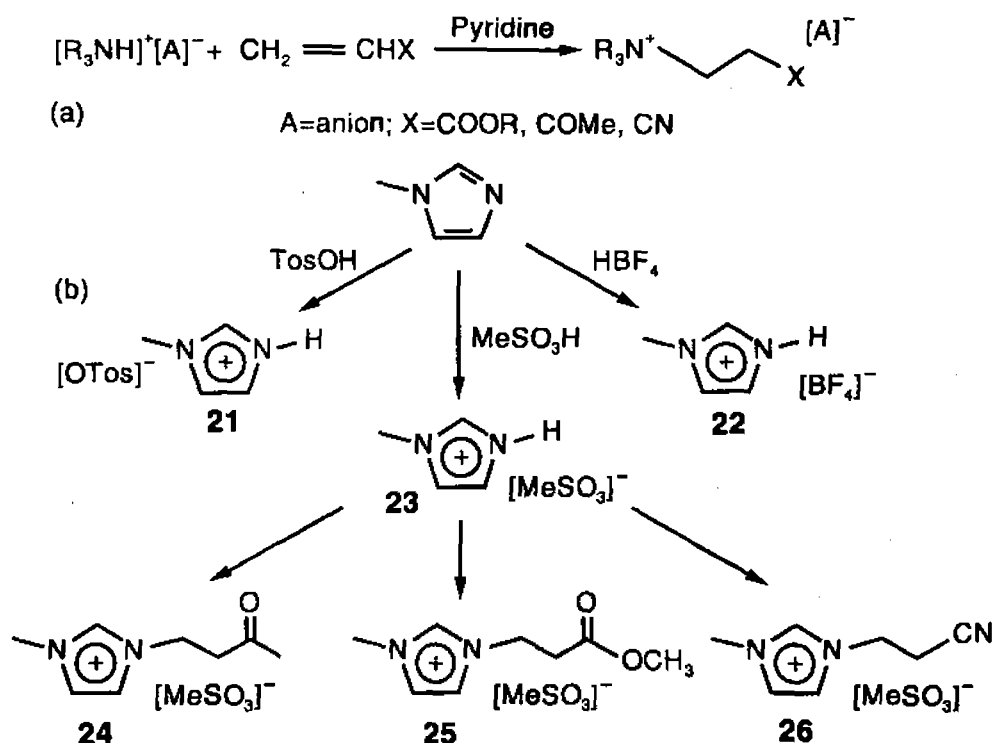
Tác giả Afonso đã nghiên cứu tổng hợp một dãy các chất lỏng ion trên cơ sở imidazolium, ký hiệu là $[\text{C}_n\text{O}_m\text{mim}][\text{X}]$, chứa các nhóm chức ether hoặc alcohol trên nhánh alkyl (bảng 2.5) (10). Chúng cũng được tổng hợp dựa trên các phản ứng alkyl hóa với các dẫn xuất halide tương ứng. Các tính chất hóa lý quan trọng của chúng như độ tan trong các dung môi hữu cơ thông thường, độ nhớt và tỷ trọng đã được xác định, và các giá trị này còn được so sánh với các chất lỏng ion imidazolium không chứa các nhóm chức tương ứng (ký hiệu là $[\text{C}_n\text{mim}][\text{X}]$). Thông thường, gắn thêm các nhóm hydroxyl hoặc ether vào chuỗi alkyl sẽ làm thay đổi độ tan hay tính chất hòa tan của chất lỏng ion một cách đáng kể. Trong khi đó, với cùng một cation nhất định, thay đổi các anion khác nhau hầu như không có ảnh hưởng rõ ràng lên tính chất này. Đối với độ nhớt, cả hai dãy chất lỏng ion $[\text{C}_n\text{O}_m\text{mim}][\text{X}]$ và $[\text{C}_n\text{mim}][\text{X}]$ có độ nhớt hầu như tương tự nhau, nhưng lại phụ thuộc nhiều vào bản chất anion.

Bảng 2.5 Cấu trúc các chất lỏng ion $[C_nO_m\text{mim}][X]$ chứa các nhóm chức ether hoặc alcohol trên nhánh alkyl



Chất lỏng ion	Cation (R)	Anion (X ⁻)
$[C_2\text{OHmim}][\text{Cl}]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	Cl^-
$[C_2\text{OHmim}][\text{PF}_6]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	PF_6^-
$[C_2\text{OHmim}][\text{BF}_4]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	BF_4^-
$[C_2\text{OHmim}][\text{TFA}]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	CF_3CO_2^-
$[C_3\text{Omim}][\text{Cl}]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	Cl^-
$[C_3\text{Omim}][\text{PF}_6]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	PF_6^-
$[C_3\text{Omim}][\text{BF}_4]$	$(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	BF_4^-
$[C_4\text{OHmim}][\text{Br}]$	$(\text{CH}_2)_4\text{OH}$	Br^-
$[C_5\text{O}_2\text{mim}][\text{Cl}]$	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	Cl^-
$[C_5\text{O}_2\text{mim}][\text{PF}_6]$	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	PF_6^-
$[C_5\text{O}_2\text{mim}][\text{BF}_4]$	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OMe}$	BF_4^-

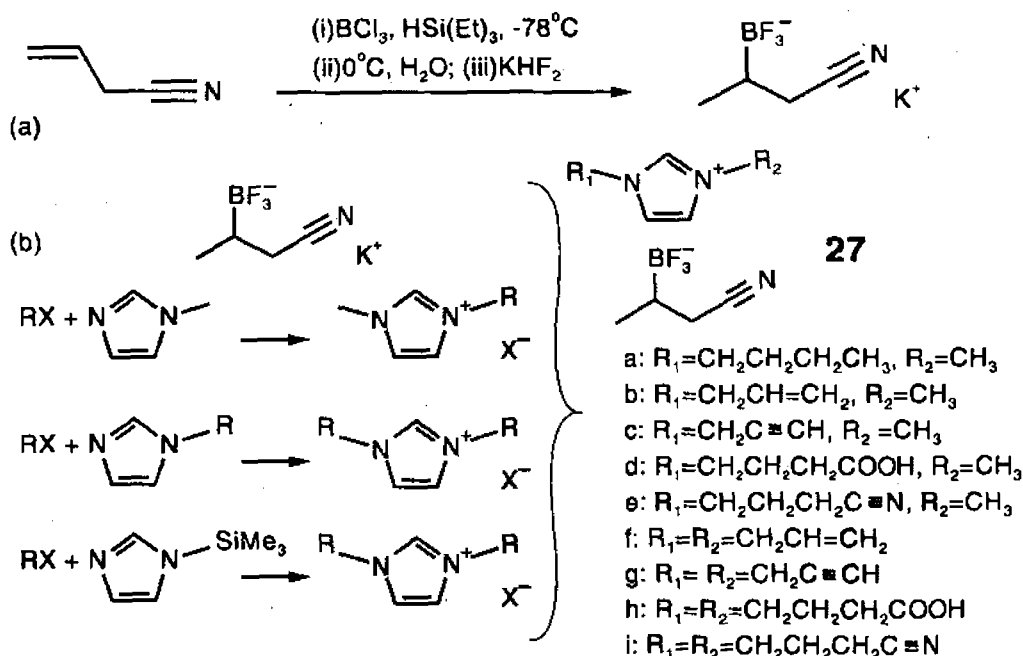
Với mục đích cải tiến quy trình tổng hợp các chất lỏng ion theo hướng đơn giản ít giai đoạn hơn, tác giả Wasserscheid đã sử dụng một quy trình hai giai đoạn trong cùng một bình phản ứng (*one-pot*) (11). Ở giai đoạn thứ nhất, *N*-methylimidazole được proton hóa bằng acid mạnh như toluenesulfonic acid, MeSO_3H và HBF_4 để hình thành muối ammonium tương ứng (chất lỏng ion **21** – **23** H.2.6b). Ở giai đoạn thứ hai, muối ammonium nói trên được cho phản ứng với hợp chất α,β bất bão hòa ở 70 °C, có mặt một base yếu và dễ bay hơi như pyridine, hình thành các chất lỏng ion **24** – **26** (H.2.6b). Hợp chất α,β bất bão hòa được sử dụng cho các phản ứng loại Michael này (H.2.6a) là acrylonitrile, methyl vinyl ketone, và các hợp chất acrylate không chứa nhóm thế. Các hợp chất acrylate chứa nhóm thế như methyl methacrylate tham gia phản ứng rất chậm, và các hợp chất ester của cinnamic acid hầu như không tham gia phản ứng. Trong các thí nghiệm được thực hiện ở đây, bản chất của anion ở muối ammonium thu được từ giai đoạn thứ nhất hầu như không ảnh hưởng đáng kể lên giai đoạn thứ hai. Quy trình tổng hợp các chất lỏng ion ở đây có khả năng áp dụng trên quy mô lớn, do quy trình đơn giản, các hóa chất sử dụng đều đã được sản xuất trên quy mô lớn.



Hình 2.6 Tổng hợp chất lỏng ion bằng phản ứng loại Michael (a) và một số chất lỏng ion họ imidazolium tương ứng 21 - 26 (b)

Bên cạnh các nghiên cứu gắn thêm các nhóm chức vào cấu trúc của cation trong chất lỏng ion nhằm tăng cường tính chất của chúng, việc đưa thêm các nhóm chức vào phần anion cũng đã được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Dyson đã tổng hợp nhiều chất lỏng ion họ imidazolium chứa các nhóm chức ở cả phần cation và phần anion (các chất lỏng ion 27 H.2.7b) (12). Quá trình tổng hợp các chất lỏng ion này bao gồm hai giai đoạn chính. Trong đó, đầu tiên anion chứa đồng thời nhóm BF₃⁻ và nhóm chức -C≡N đã được điều chế bằng quy trình ba giai đoạn, bắt đầu từ dẫn xuất allyl cyanide (H.2.7a). Xử lý dẫn xuất allyl cyanide với boron trichloride và triethylsilane, tiếp theo xử lý với nước để hình thành boronic acid tương ứng. Phản ứng giữa boronic acid này với KHF₂ hình thành muối K[CH₃CH(BF₃)CH₂CN]. Ở giai đoạn thứ hai, các hợp chất imidazolium halide sau khi được điều chế theo các quy trình đã được giới thiệu ở các phần trước, sẽ được tham gia phản ứng trao đổi anion với muối K[CH₃CH(BF₃)CH₂CN] để hình thành các chất lỏng ion tương ứng. Việc thêm các nhóm thế như vậy vào cấu trúc của chất lỏng ion đã làm giảm độ nhớt, nhiệt độ nóng chảy cũng như làm thay đổi các tính chất hóa lý khác và tính chất hóa học của chúng theo

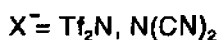
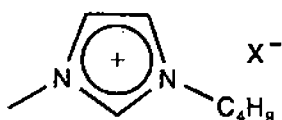
hướng mong muốn. Dùng phương pháp này, có thể đưa thêm nhiều nhóm thế khác nhau vào phần cation và anion, phương pháp không chỉ giới hạn ở các anion là dẫn xuất nitrile. Tác giả Dyson cũng điều chế thêm một số chất lỏng ion tương tự làm dung môi cho phản ứng Stille, sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo (chất lỏng ion **28** – **31** H.2.8) (13).



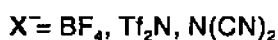
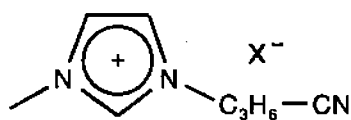
Hình 2.7 Điều chế anion trên cơ sở hợp chất nitrile (a), và tổng hợp các chất lỏng ion với anion là hợp chất nitrile **27** (b)

Gần đây, tác giả Cheng đã nghiên cứu điều chế các chất lỏng ion họ imidazolium chứa các nhóm chức khác nhau, một trong những số đó là các nhóm chức trên cơ sở quinuclidine (chất lỏng ion **31** H.2.8) (14). Bắt đầu từ phản ứng giữa 2-imidazol-1-yl ethanol và 3-bromopropylamine, hình thành chất lỏng ion chứa các nhóm chức amine và hydroxyl trong cấu trúc cation. Sản phẩm được cho phản ứng với 3-quinuclidinone để hình thành hợp chất imine, và sau đó thực hiện phản ứng khử với NaBH_4 để hình thành sản phẩm chất lỏng ion tương ứng chứa anion bromide. Để có các anion cần thiết, các phản ứng trao đổi anion đã được thực hiện, sử dụng các muối như tetrafluoroborate để có anion BF_4^- , và muối hexafluorophosphate để có anion PF_6^- . Các phản ứng trao đổi anion được thực hiện theo các quy trình đã giới thiệu ở phần trước (H.2.2). Một số chất lỏng ion có cấu trúc tương tự, chứa các nhóm thế khác cũng đã được tác giả nghiên cứu tổng hợp sử

dụng quy trình này. Chúng được sử dụng làm dung môi hoặc xúc tác cho một số phản ứng với hiệu suất cao hơn trường hợp sử dụng chất lỏng ion không chứa thêm nhóm chức, và vấn đề này sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo.



28



29



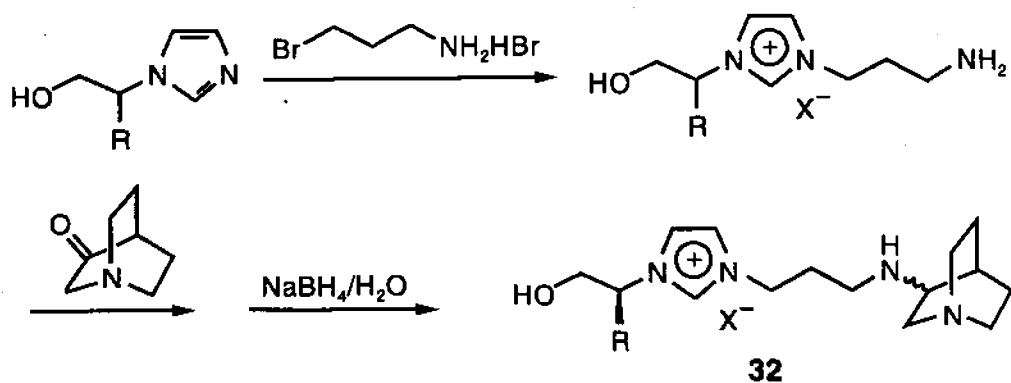
30



31

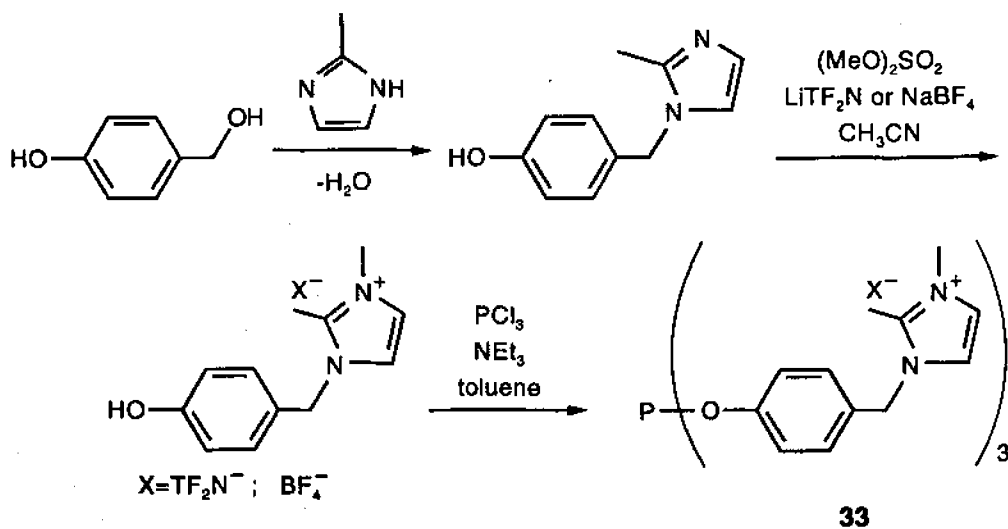
Hình 2.8 Một số chất lỏng ion imidazolium chứa nhóm chức nitrile 28 - 31

Tác giả Galland đã công bố quy trình tổng hợp các chất lỏng ion họ imidazolium mới, là dẫn xuất phosphite và tồn tại ở dạng trication (chất lỏng ion **33** H.2.10) (15). Bắt đầu từ 4-hydroxybenzyl alcohol, thực hiện phản ứng với 2-methylimidazole để hình thành dẫn xuất *N*-(4-hydroxybenzyl)-2-methylimidazole. Sản phẩm này sau đó được tham gia phản ứng với $\text{Li}(\text{TF}_2\text{N})$ hoặc NaBF_4 , và xử lý với dimethyl sulfate để chuyển hóa thành chất lỏng ion họ imidazolium thông thường. Các chất lỏng ion này lại được tiếp tục tham gia phản ứng với PCl_3 có mặt triethylamine trong dung môi toluene, để hình thành chất lỏng ion loại trication của phosphite. Trong quá trình này, sản phẩm phụ được hình thành là muối triethylamine hydrochloride, sẽ được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách rửa với dung môi dichloromethane do chất lỏng ion phosphite không tan trong dung môi này. Sự khác biệt về độ tan như vậy cũng sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình phân riêng sản phẩm trong các phản ứng sử dụng chất lỏng ion phosphite làm dung môi. Tác giả cũng đã tổng hợp được thêm các chất lỏng ion phosphite khác nhau, tuy nhiên chất lỏng ion trication được lựa chọn do có hiệu quả nhất.



- a: R=H, X=Br c: R=H, X=PF₆ e: R=CH₃, X=BF₄
 b: R=H, X=BF₄ d: R=CH₃, X=Br f: R=CH₃, X=PF₆

Hình 2.9 Tổng hợp các chất lỏng ion chứa quinuclidine **32**



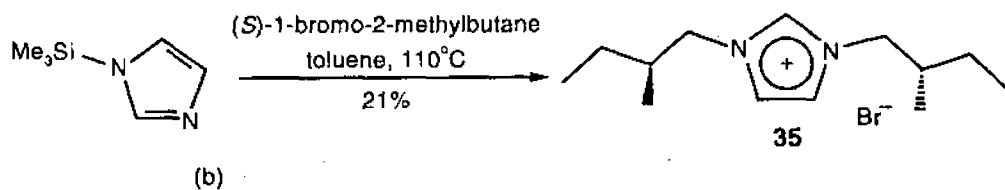
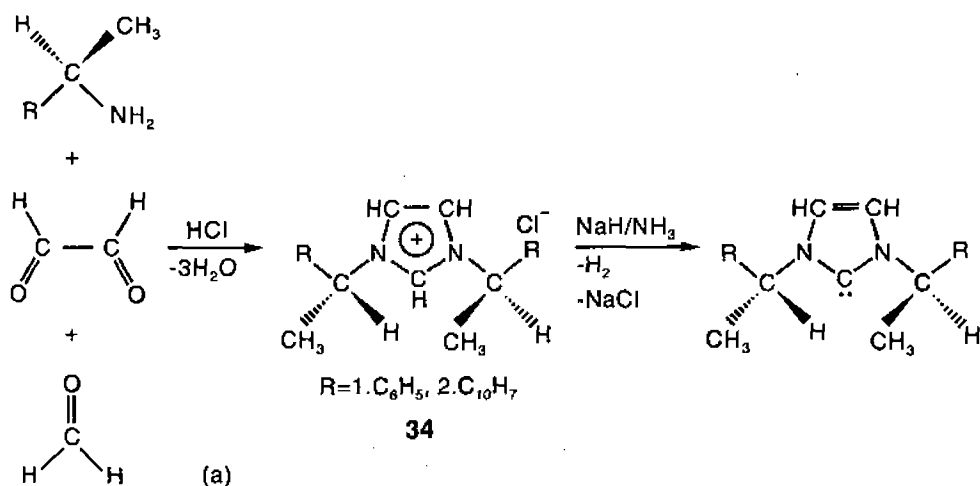
Hình 2.10 Tổng hợp các chất lỏng ion imidazolium thuộc nhóm phosphite **33**

2.2.3 Tổng hợp chất lỏng ion có hoạt tính quang học

Hơn một thập kỷ vừa qua, chất lỏng ion đã thu hút được sự quan tâm của các nhà nghiên cứu, đặc biệt là trong những năm gần đây. Tuy nhiên, các công trình nghiên cứu về việc tổng hợp cũng như ứng dụng các chất lỏng ion bất đối xứng có hoạt tính quang học (*chiral ionic liquid*) vẫn còn

rất hạn chế. Các chất lỏng ion bất đối xứng như vậy có khả năng được ứng dụng trong các quá trình tổng hợp bất đối xứng, và cả các quá trình phân giải hỗn hợp racemic thành các đồng phân quang học tinh khiết. Các chất lỏng ion bất đối xứng cần phải đáp ứng các tiêu chuẩn sau đây (3, 16):

- (i) Được tổng hợp trực tiếp từ một quy trình đơn giản và được hình thành dưới dạng tinh khiết quang học.
- (ii) Có nhiệt độ nóng chảy thấp.
- (iii) Có độ ổn định hóa học khi tiếp xúc với nước cũng như với các tác nhân hữu cơ khác.
- (iv) Có độ nhớt thấp và độ bền nhiệt cao.

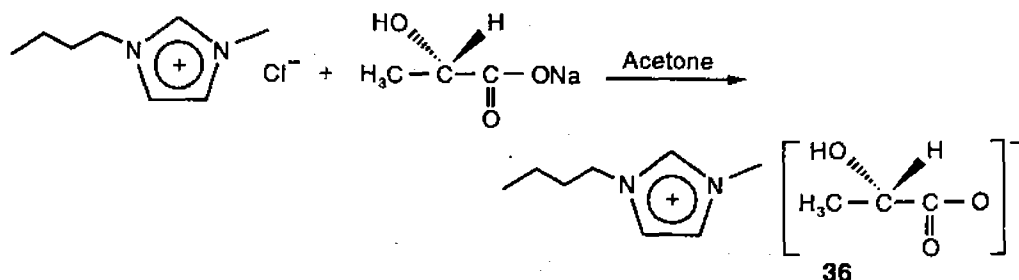


Hình 2.11 Tổng hợp hai “chất lỏng ion” họ imidazolium bất đối xứng đầu tiên **34** - **35**

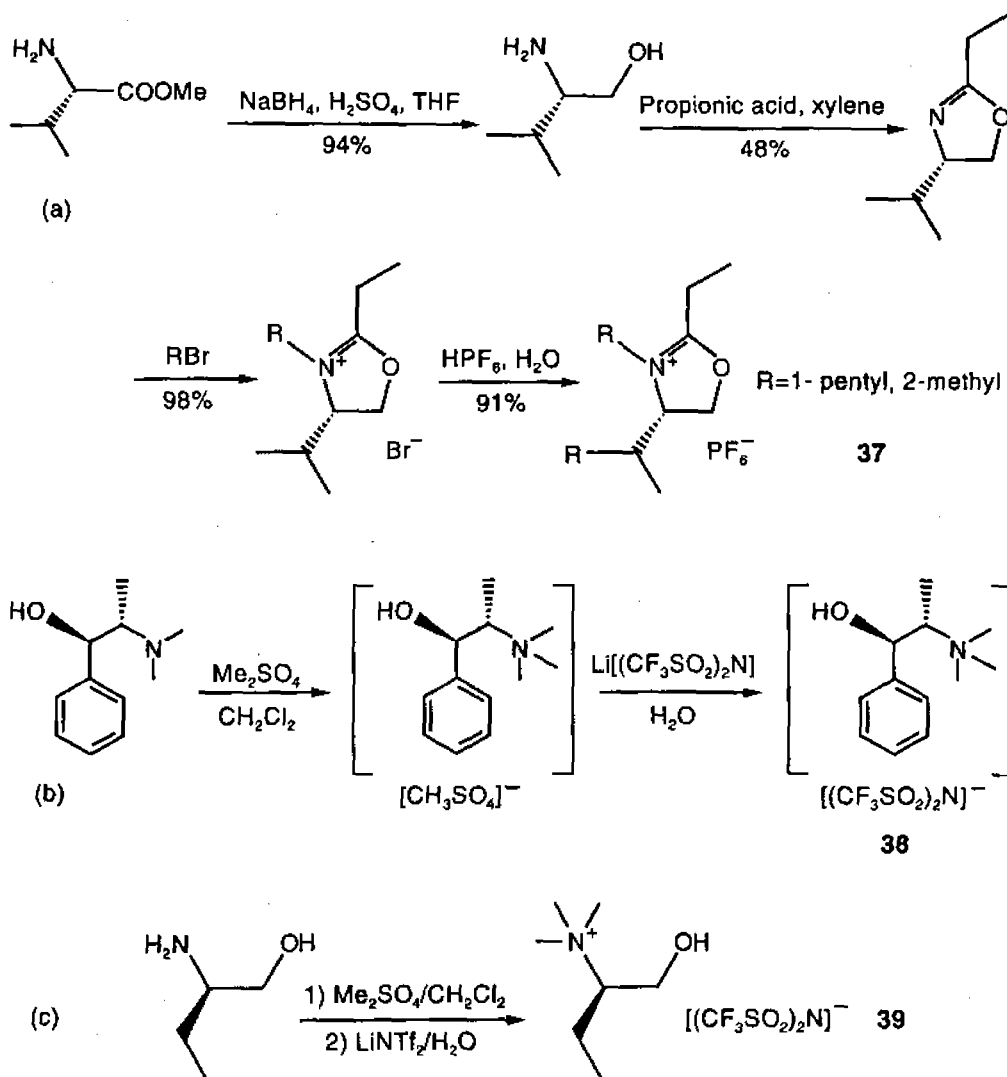
Có ít nhất khoảng hai công trình khoa học mở đầu cho việc xuất hiện khái niệm chất lỏng ion bất đối xứng, với phần cation dựa trên muối imidazolium. Trong đó, các muối imidazolium bất đối xứng được tổng hợp ra làm hợp chất trung gian hoặc làm xúc tác cho các quá trình tổng hợp tiếp theo. Cho đến thời điểm đó, chúng vẫn chưa được xem là chất lỏng ion hiệu theo nghĩa thông thường - mặc dù về bản chất chúng là chất lỏng ion. Vào

năm 1996, tác giả Herrmann đã công bố quy trình tổng hợp dẫn xuất *N*-heterocyclic carbene từ hợp chất imidazole tương ứng, và sử dụng dẫn xuất này làm ligand cho phản ứng tổng hợp bất đối xứng (17). Tuy nhiên tại thời điểm đó, sản phẩm trung gian của quá trình này (chất lỏng ion **34** H.2.11a) vẫn chưa nhận được sự quan tâm đúng mức. Vào năm 1997, tác giả Howard đã nghiên cứu tổng hợp muối dialkyl imidazolium bromide bất đối xứng (chất lỏng ion **35** H.2.11b) và sử dụng chất này làm xúc tác Lewis acid cho phản ứng Diels-Alder giữa cyclopentadiene với crotonaldehyde hoặc methacrolein (18). Tuy nhiên, độ chọn lọc quang học của phản ứng sử dụng xúc tác này khá thấp, chỉ vào khoảng 5% ee, nên tại thời điểm đó công trình này cũng chưa tạo được tiếng vang và vẫn chưa nhận được sự quan tâm của cộng đồng các nhà hóa học.

Nhiều nhà khoa học đã đồng ý rằng chất lỏng ion bất đối xứng đầu tiên tạo được tiếng vang và nhận được sự quan tâm đáng kể là 1-butyl-3-methylimidazolium lactate do tác giả Seddon tổng hợp ra và công bố vào năm 1999 (chất lỏng ion **36** H.2.12) (19). Điểm đặc biệt của loại chất lỏng ion này là phần bất đối xứng nằm trong anion, và cho đến tận ngày nay vẫn không có nhiều chất lỏng ion bất đối xứng dạng này. Quy trình tổng hợp ra chất này bao gồm hai giai đoạn, trong đó giai đoạn thứ nhất là phản ứng điều chế 1-butyl-3-methylimidazolium chloride theo phương pháp alkyl hóa thông thường đã trình bày ở các phần trước. Giai đoạn thứ hai là phản ứng trao đổi anion giữa dẫn xuất 1-butyl-3-methylimidazolium chloride này với muối natri của (*S*)-2-hydroxypropionate trong dung môi acetone, hình thành 1-butyl-3-methylimidazolium lactate. Sản phẩm này được sử dụng làm dung môi cho phản ứng Diels-Alder giữa ethyl acrylate với cyclopentadiene. Tuy nhiên, cũng như trường hợp phản ứng Diels-Alder do tác giả Howard thực hiện, phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion **36** vẫn cho độ chọn lọc quang học không đáng kể.



Hình 2.12 Tổng hợp chất lỏng ion
1-butyl-3-methylimidazolium lactate **36**

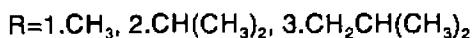
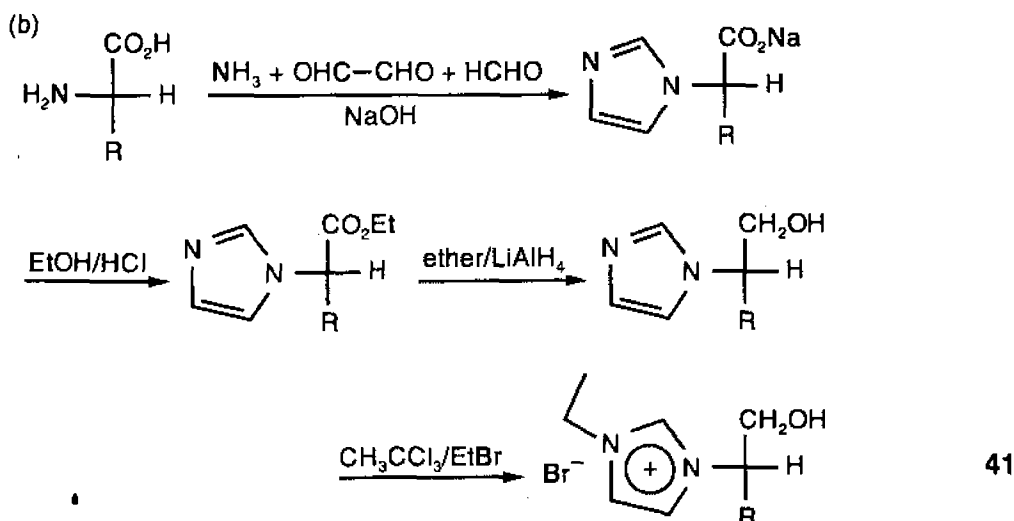
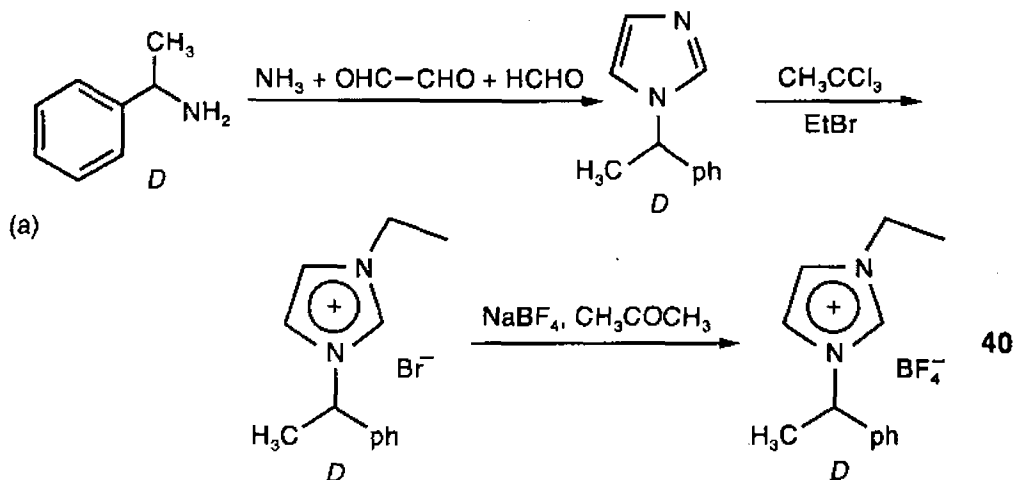


Hình 2.13 Tổng hợp các chất lỏng ion họ muối oxazolinium **37** (a) và muối hydroxyammonium **38 - 39** (b và c)

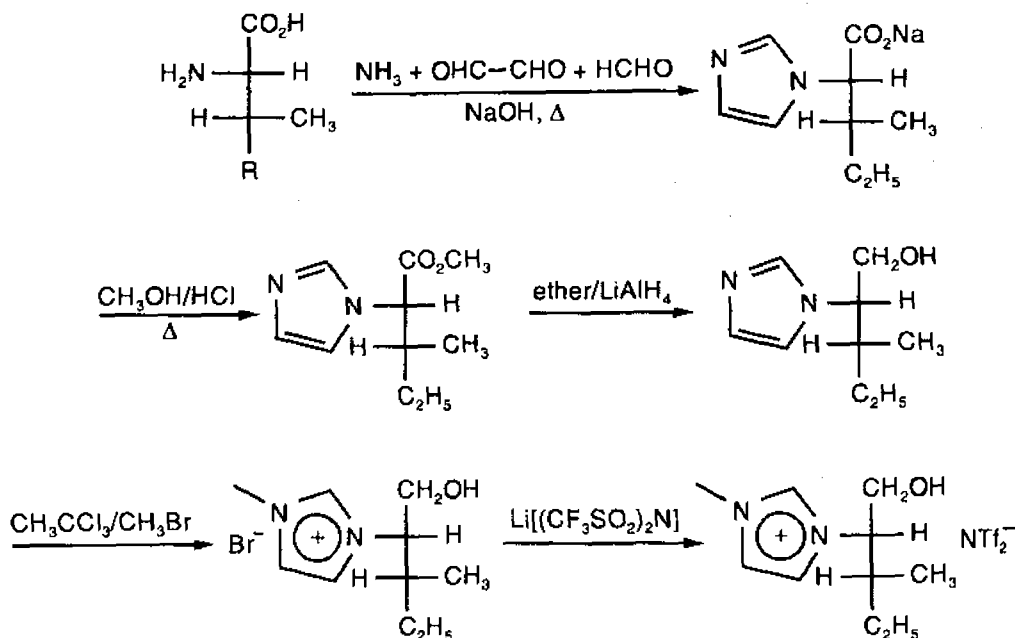
Vào năm 2002, tác giả Wasserscheid đã tổng hợp một số chất lỏng ion bất đối xứng mới ở quy mô kg, từ những nguyên liệu có hoạt tính quang học đã được thương mại hóa rộng rãi (20). Quy trình tổng hợp đơn giản, cho hiệu suất cao, do đó có tính thực tiễn và có khả năng ứng dụng. Trong đó, tác giả tập trung vào ba loại chất lỏng ion bất đối xứng khác nhau (H.2.13). Ở nghiên cứu đầu tiên, chất lỏng ion bất đối xứng họ muối oxazolinium (chất lỏng ion **37**) đã được điều chế từ (*S*)-valine methyl ester và propionic acid bằng quy trình bốn giai đoạn được mô tả ở hình 2.13 a. Tuy nhiên, chất lỏng ion này không được

sử dụng nhiều do có nhiệt độ nóng chảy cao, 63°C cho trường hợp R là gốc pentyl, và 79°C cho trường hợp R là gốc methyl. Ngoài ra, hiệu suất tổng cộng của quá trình chỉ vào khoảng 40% cũng đã góp phần hạn chế khả năng ứng dụng của nó. Sau đó, tác giả chuyển hướng sang nghiên cứu tổng hợp hai loại chất lỏng ion bất đối xứng họ muối hydroxyammonium (chất lỏng ion **38** và **39** H.2.13 b,c). Trong đó, aminoalcohol tinh khiết quang học được methyl hóa với tác nhân dimethyl sulfate trong dung môi dichloromethane. Sau đó dung môi được tách ra dưới áp suất kém, sản phẩm trung gian được hòa tan trong nước và xử lý với *N*-lithiotrifluoromethanesulfonimide và chất lỏng ion tương ứng sẽ được tách pha. Do chất lỏng ion **38** và **39** không tan trong nước, chúng được rửa nhiều lần với nước để loại tạp chất, sau đó được loại vết nước dưới áp suất kém ở 100°C.

Cũng nghiên cứu tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng có hoạt tính quang học, tác giả Bao đã nghiên cứu điều chế chất lỏng ion bất đối xứng họ imidazolium từ amine bất đối xứng là *D*- α -phenylethylamine hoặc các amino acid có nguồn gốc tự nhiên như *L*-alanine, *L*-leucine, và *L*-valine bằng các quy trình gồm ba hoặc bốn giai đoạn (chất lỏng ion **40** – **41** H.2.14) (21). Trong đó, giai đoạn đầu là phản ứng hình thành vòng imidazole từ amine bất đối xứng với HCHO, OHC-CHO và NH₃. Tiếp theo là phản ứng alkyl hóa dẫn xuất imidazole với ethyl bromide bằng cách sử dụng quy trình giới thiệu trước đây, hình thành chất lỏng ion bất đối xứng với anion bromide. Trong trường hợp sử dụng *D*- α -phenylethylamine, tiếp tục thực hiện phản ứng trao đổi anion để có chất lỏng ion **40**, có nhiệt độ nóng chảy vào khoảng 90°C. Trong trường hợp sử dụng các amino acid có nguồn gốc tự nhiên, chất lỏng ion **41** thu được có nhiệt độ nóng chảy vào khoảng 5- 16°C, thích hợp cho việc ứng dụng làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ bất đối xứng. Tác giả Armstrong cũng đã sử dụng quy trình tổng hợp tương tự như vậy để tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng từ *L*-isoleucine (chất lỏng ion **42** H.2.15) (22). Chất lỏng ion này cũng có nhiệt độ sôi thấp, thích hợp cho việc ứng dụng làm dung môi.

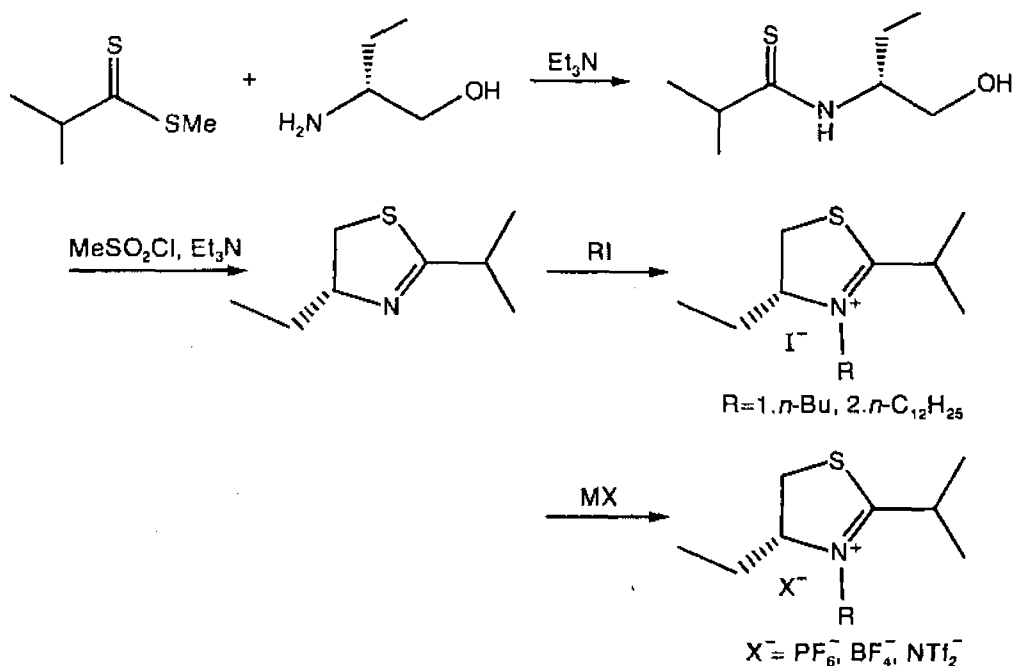


Hình 2.14 Tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng họ imidazolium từ *D*- α -phenylethylamine hoặc các amino acid có nguồn gốc tự nhiên 40 – 41



Hình 2.15 Tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng imidazolium từ *L*-isoleucine **42**

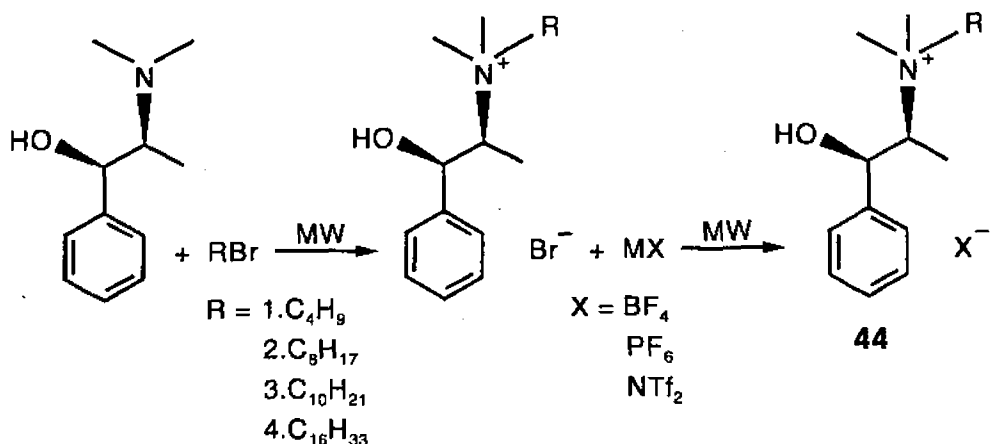
Vào năm 2003, tác giả Gaumont đã công bố kết quả quá trình tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở thiazolinium (chất lỏng ion **43** H.2.16) (23). Các chất lỏng ion loại này hầu như chưa được nghiên cứu trước đó, và cho đến ngày nay số lượng vẫn còn hạn chế so với các chất lỏng ion họ imidazolium. Quá trình bắt đầu bằng phản ứng giữa (*R*)-2-aminobutanol và một dẫn xuất dithioester để hình thành dẫn xuất thioamide tương ứng. Phản ứng giữa dẫn xuất thioamide này với mesyl chloride và triethylamine trong dung môi dichloromethane, hình thành dẫn xuất thiazoline tương ứng với hiệu suất khoảng 90%. Tiếp theo là phản ứng alkyl hóa bằng tác nhân alkyl iodide để hình thành muối thiazolinium halide. Sản phẩm này được cho tham gia phản ứng trao đổi anion với hexafluorophosphoric acid (HPF₆), tetrafluoroboric acid (HBF₄) or lithium bis (trifluoromethanesulfonyl) imide (LiNTf₂) để hình thành các chất lỏng ion có cấu trúc như **43**. Khác với các chất lỏng ion họ oxazolinium, các dẫn xuất **43** có độ bền hóa học tốt trong môi trường acid và base trong dung môi nước. Bằng cách thay đổi cấu trúc gốc alkyl trong tác nhân alkyl hóa, có thể hạ thấp nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion này từ khoảng 170°C (đối với trường hợp gốc *n*-C₄H₉) đến dưới 0°C (trường hợp gốc *n*-C₁₂H₂₅). Bên cạnh đó, cũng có thể thay đổi nhiệt độ nóng chảy của chúng bằng cách thay đổi bản chất của anion.



43

Hình 2.16 Tổng hợp tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở thiazolinium 43

Tác giả Vo-Thanh đã nghiên cứu đưa ra một quy trình tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng từ dẫn xuất ephedrinium có hoạt tính quang học (chất lỏng ion 44 H.2.17) (24). Quá trình tổng hợp bao gồm hai bước, được thực hiện trong điều kiện không dung môi, với sự hỗ trợ của vi sóng (*microwave*). Trước hết, dẫn xuất (1*R*,2*S*)-*N*-alkylmethylephedrinium bromide được điều chế nhờ phản ứng alkyl hóa trực tiếp (1*R*,2*S*)-*N*-methylephedrine, sử dụng bốn dẫn xuất alkyl bromide khác nhau ($\text{C}_4\text{H}_9\text{Br}$, $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{Br}$, $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{Br}$, $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{Br}$). Muối bromide như vậy thường có nhiệt độ nóng chảy cao, nên thường được tham gia phản ứng trao đổi anion với các muối có anion kích thước lớn hơn như BF_4^- , PF_6^- , NTf_2^- để hạ thấp nhiệt độ nóng chảy đến giá trị thích hợp cho việc ứng dụng làm dung môi. Tác giả đã điều chế được mười hai chất lỏng ion, trong đó mười chất có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn nhiệt độ phòng. Nhờ sự hỗ trợ của vi sóng, thời gian phản ứng được rút ngắn một cách đáng kể cũng như hiệu suất phản ứng được nâng cao so với phương pháp gia nhiệt thông thường. Bên cạnh đó, do hoàn toàn không sử dụng thêm dung môi hữu cơ nên đã hạn chế được các vấn đề cháy nổ hay độc hại do các dung môi này gây ra.

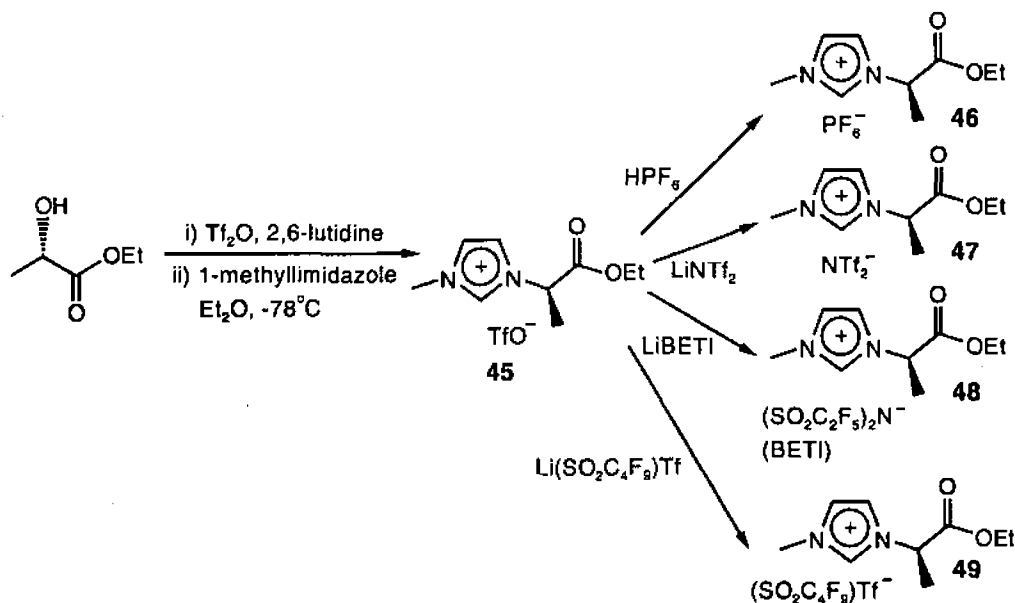


Hình 2.17 Tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở ephedrinium **44**

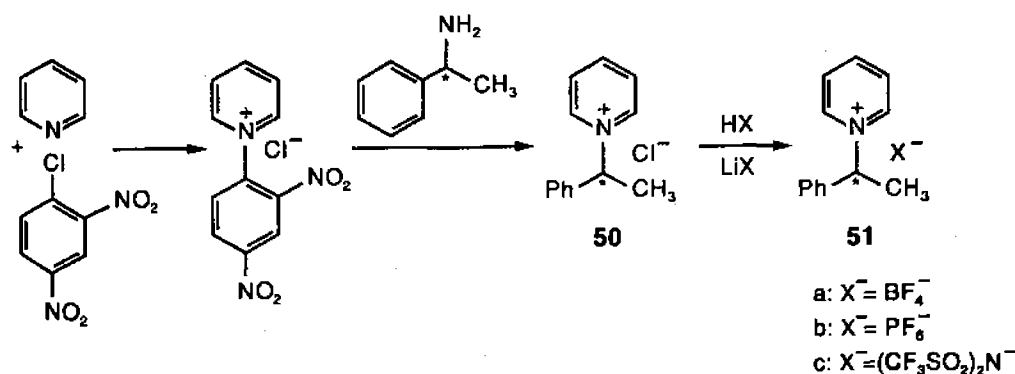
Các chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở imidazolium chứa các nhóm chức khác nhau cũng đã được quan tâm nghiên cứu, do sự có mặt của các nhóm chức trong cấu trúc cation sẽ làm thay đổi tính chất hoá lý của chất lỏng ion. Tác giả Mikami đã nghiên cứu tổng hợp các chất lỏng ion như vậy với nhóm chức ester trên gốc alkyl của muối imidazolium (các chất lỏng ion **45** – **49** H.2.18) (25). Bắt đầu từ dẫn xuất ester có chứa nhóm hydroxyl liên kết trực tiếp vào nguyên tử carbon bất đối xứng, thực hiện phản ứng thế với trifluoromethanesulfonic (triflic) anhydride $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O}]$, hay Tf_2O trong dung môi dichloromethane ở 0°C với sự có mặt của 2,6-toluidine. Tiếp theo là phản ứng alkyl hoá 1-methylimidazole bằng sản phẩm của giai đoạn thứ nhất nói trên. Quá trình alkyl hóa được thực hiện trong dung môi diethyl ether ở nhiệt độ -78°C . Sản phẩm của phản ứng này là chất lỏng ion bất đối xứng **45**, với anion là TfO^- , có nhiệt độ nóng chảy tương đối cao (73°C). Tương tự như các nghiên cứu trước đó, có thể hạ thấp nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion này bằng cách thực hiện phản ứng trao đổi anion với các muối thích hợp để thay thế anion TfO^- bằng các anion như PF_6^- , NTf_2^- , $(\text{SO}_2\text{C}_2\text{F}_5)_2\text{N}^-$, $(\text{SO}_2\text{C}_4\text{F}_9)_2\text{N}^-$.

Bên cạnh các chất lỏng ion bất đối xứng họ imidazolium, các chất lỏng ion trên cơ sở pyridinium cũng đã và đang thu hút sự quan tâm của các nhà khoa học. Tác giả Viguerie đã nghiên cứu tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng từ pyridine và các amine có hoạt tính quang học tương ứng (chất lỏng ion **51** H.2.19) (26). Tác giả bắt đầu bằng phản ứng giữa pyridine và 1-chloro-2,4-dinitrobenzene, hình thành muối pyridinium tương ứng. Giai đoạn tiếp theo là phản ứng giữa sản phẩm của giai đoạn một với (*S*)-1-phenylethanamine hoặc (*R*)-1-phenylethanamine để hình thành chất lỏng ion họ pyridium chloride có hoạt tính quang học **50**. Chất lỏng ion **50** được chuyển hoá thành dạng có

nhệt độ nóng chảy thấp hơn bằng phản ứng trao đổi anion với HX hoặc LiX, với X là BF_4^- , PF_6^- , $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ (chất lỏng ion **51** hình 2.19). Các tính chất hoá lý của các chất lỏng ion này như tỷ trọng, độ nhớt, sức căng bề mặt, góc quay cực, độ bền nhiệt ... cũng đã được xác định. Trong đó, chỉ có chất lỏng ion với X là $(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}^-$ có độ bền nhiệt lên đến 215°C là thích hợp cho ứng dụng làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ.

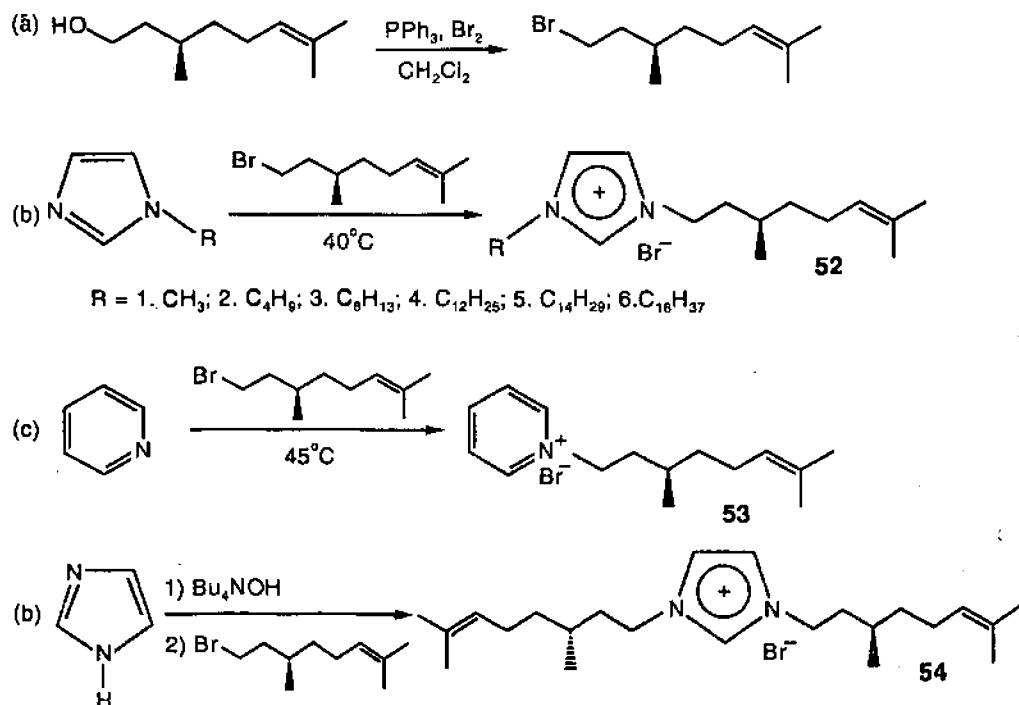


Hình 2.18 Tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng ester-imidazolium **45 - 49**



Hình 2.19 Tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở pyridinium **50 - 51**

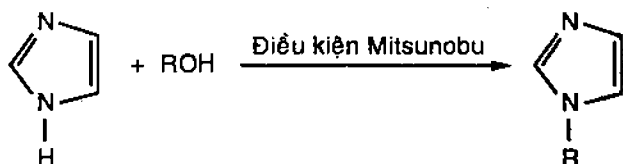
Tác giả Tosoni đã nghiên cứu tổng hợp một số chất lỏng ion bất đối xứng, bao gồm chất lỏng ion họ imidazolium bromide, họ pyridium bromide, và 1,3-dicitronellyl imidazolium bromide (các chất lỏng ion **52** - **54** H.2.20) (27). Tính bất đối xứng của các chất lỏng ion này được bắt nguồn từ đồng phân (3*R*)-citronellol, trong đó giai đoạn đầu tiên là phản ứng chuyển hóa (3*R*)-citronellol thành dẫn xuất (3*R*)-citronellyl bromide dưới tác dụng của bromine trong dung môi dichloromethane (H.2.20a). Phản ứng alkyl hoá các hợp chất 1-alkylimidazole và pyridine với (3*R*)-citronellyl bromide trong thời gian ba ngày ở nhiệt độ 40 - 45°C hình thành các chất lỏng ion tương ứng (chất lỏng ion **52** và **53**, H.2.20b,c). Chất lỏng ion **54** được điều chế bằng quá trình hai giai đoạn, đầu tiên là giai đoạn deproton hóa dưới tác dụng của tetrabutylammonium hydroxide, sau đó là phản ứng giữa sản phẩm trung gian từ giai đoạn một với hai phần dẫn xuất (3*R*)-citronellyl bromide ở nhiệt độ phòng trong thời gian ba ngày (H.2.20d).



Hình 2.20 Tổng hợp các chất lỏng ion bất đối xứng từ (3*R*)-citronellol **52** - **54**

Vào đầu năm 2005, tác giả Kim đã công bố quy trình tổng hợp các dẫn xuất *N*-alkylimidazole bất đối xứng nhờ phản ứng alkyl hóa với tác nhân alcohol theo điều kiện của Mitsunobu (được trình bày ở H.2.21). Từ các dẫn xuất này, có thể tổng hợp được các chất lỏng ion imidazolium bất đối xứng

tương ứng nhờ phản ứng alkyl hóa với methyl iodide bằng quy trình đã được giới thiệu ở các phần trước (chất lỏng ion **55**, H.2.21) (28). Yếu tố bất đối xứng ở các chất lỏng ion này bắt nguồn từ các hợp chất alcohol bất đối xứng được sử dụng trong quy trình alkyl hóa theo điều kiện của Mitsunobu. Trong các điều kiện A, B, C và D được tác giả sử dụng, kết quả thực nghiệm cho thấy phản ứng alkyl hóa đạt hiệu suất cao nhất với điều kiện C, trong đó *N,N,N',N'*-tetramethylazocarboxamide (TMAD) với lượng dư mười lần được sử dụng. Đây được cho là một công bố có giá trị đóng góp vào các quá trình điều chế chất lỏng ion bất đối xứng trên cơ sở imidazolium.



Điều kiện Mitsunobu

A: PPh₃-DIPAD (10eq.) C: PBu₃-TMAD (10eq.)

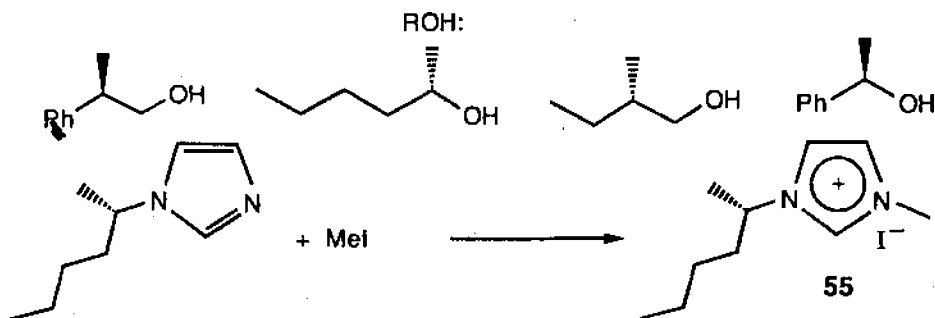
B: PBu₃-ADDP (1 eq.) D: PBu₃-CMBP (10eq.)

DIPAD: diisopropyl azodicarboxylate

ADDP: 1,1'-azodicarbonylpiperidine

TMAD: *N,N,N',N'*-tetramethylazocarboxamide

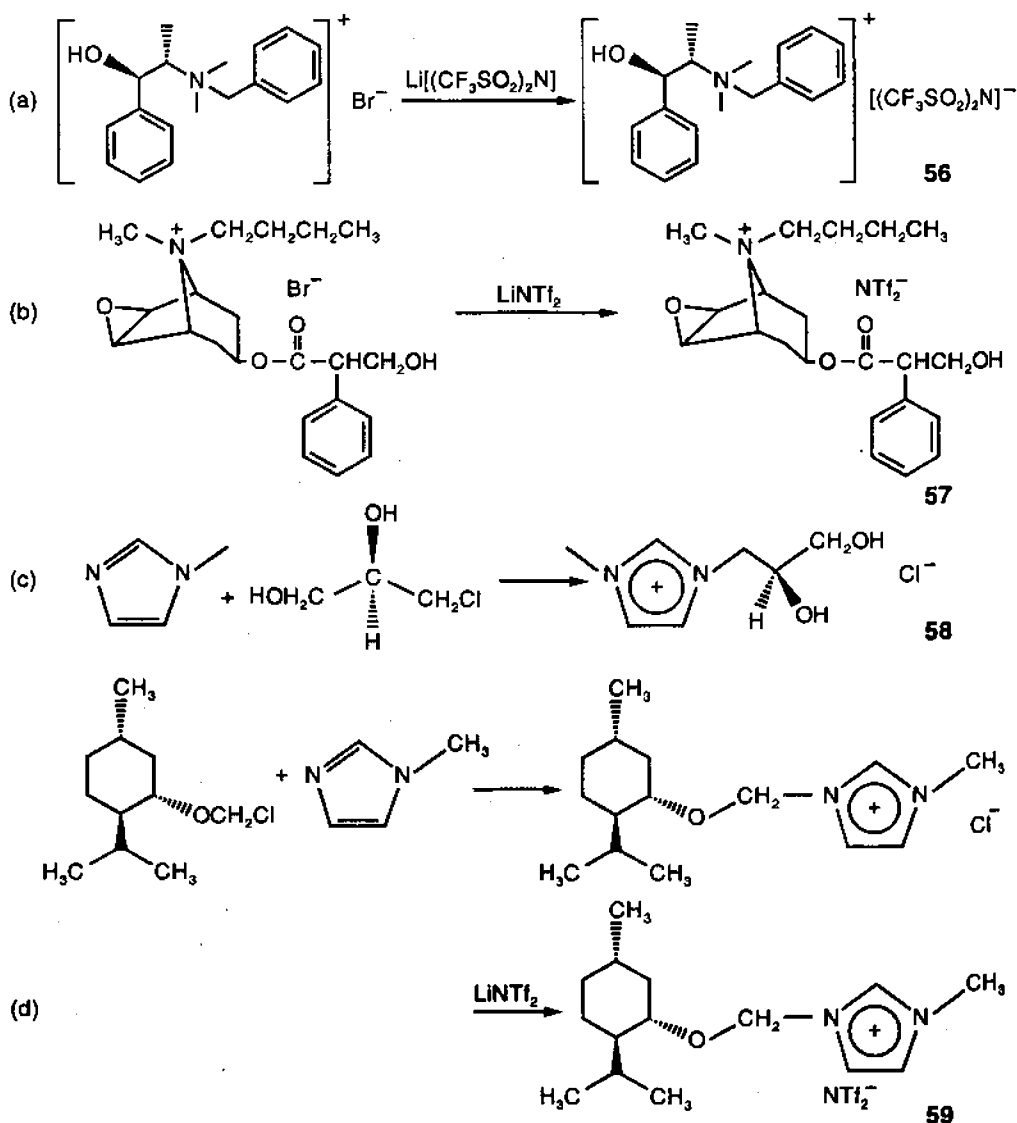
CMBP: cyanomethylenetriethylphosphorane



Hình 2.21 Tổng hợp dẫn xuất *N*-alkylimidazole bất đối xứng bằng phản ứng alkyl hóa Mitsunobu và chất lỏng ion **55** tương ứng

Tác giả Armstrong trong những năm gần đây đã tổng hợp được nhiều chất lỏng ion bất đối xứng khác nhau (chất lỏng ion **56** - **59** H.2.22) (29). Trong đó, các chất lỏng ion **56** - **57** có thể được điều chế trực tiếp từ các muối halide tương ứng đã được thương mại hóa nhờ phản ứng trao đổi anion với *N*-lithiotrifluoromethanesulfonimide (H.2.22 a và b). Do các chất lỏng ion này không tan trong nước, có thể tinh chế chúng bằng phương pháp trích ly với nước nhiều lần để loại bỏ các tạp chất tan trong nước. Tính bất đối

xúng của các chất lỏng ion này có nguồn gốc từ (-)-*N*-benzyl-*N*-methylephedrine (trường hợp 56) và (-)-scopolamine (trường hợp 57). Các chất lỏng ion 58 - 59 được điều chế trên cơ sở các dẫn xuất của imidazole, trong đó phần có hoạt tính quang học được bắt nguồn từ các nhánh alkyl chứa nhóm thế ở vị trí N-1 trên vòng imidazole. Để hạ thấp nhiệt độ nóng chảy, thích hợp với ứng dụng làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ bất đối xứng, chất lỏng ion ở dạng muối halide cũng được tham gia phản ứng trao đổi anion với *N*-lithiotrifluoromethanesulfonimide (H.2.22 d).

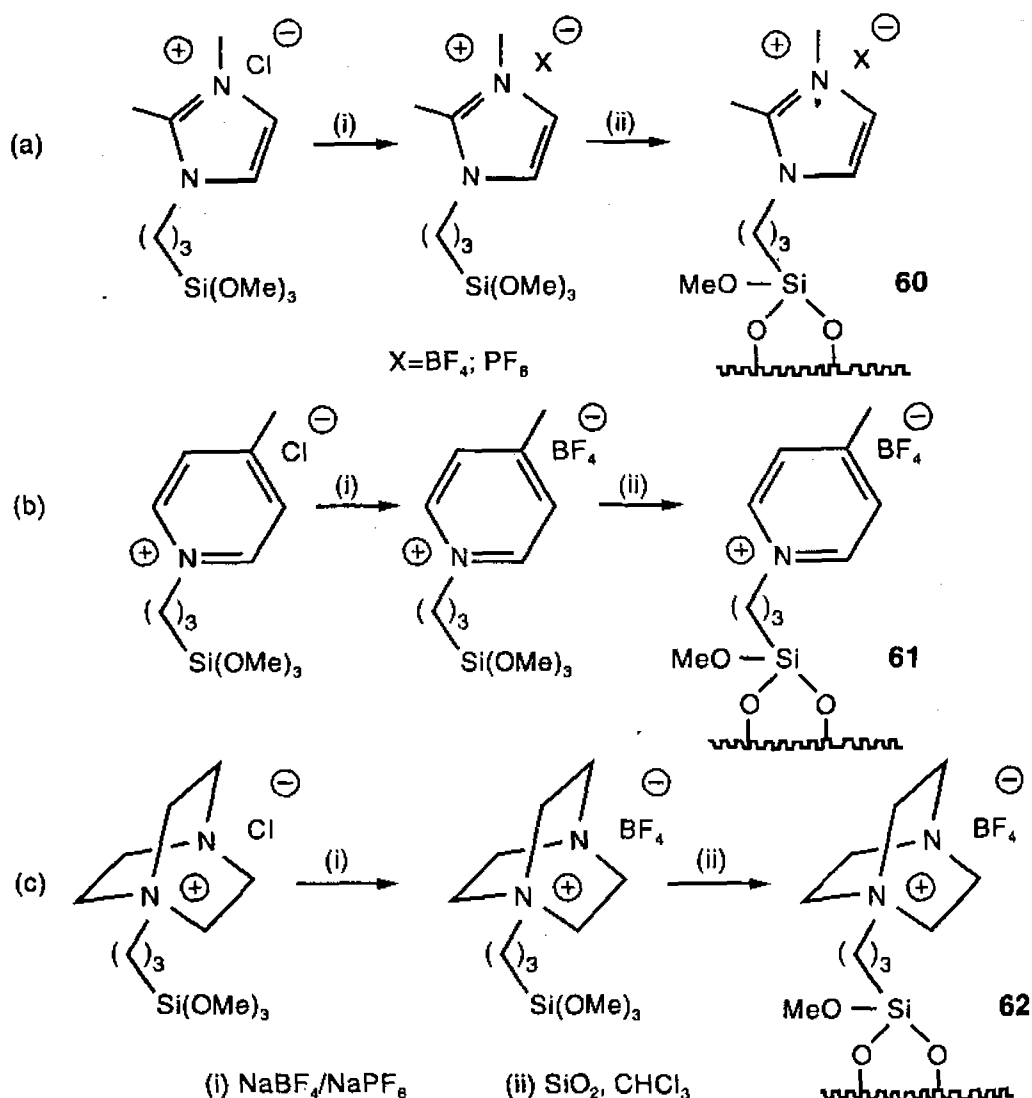


Hình 2.22 Một số chất lỏng ion bất đối xứng 56 - 59 do tác giả Armstrong tổng hợp

2.2.4 Tổng hợp các chất lỏng ion cố định trên chất mang rắn

Như đã trình bày ở chương 2, việc cố định các xúc tác hay tác chất lên chất mang rắn mang lại nhiều thuận lợi trong việc tách và tinh chế sản phẩm, cũng như tạo điều kiện cho việc thu hồi và tái sử dụng các xúc tác hay tác chất này. Từ đó, lượng chất thải độc hại thải ra môi trường được hạn chế đến mức thấp nhất, theo đúng tinh thần của hóa học xanh. Các chất lỏng ion cũng có thể được cố định lên các chất mang rắn, chủ yếu là các hợp chất silica, để có những ưu điểm như vậy. Tuy nhiên, chất lỏng ion cố định trên chất mang rắn thông thường được sử dụng làm xúc tác hoặc là chất mang xúc tác mà không phải là dung môi như những trường hợp đã trình bày ở trên. Như đã giới thiệu, cấu trúc của chất lỏng ion bao gồm hai phần: anion và cation. Vì vậy, nhìn chung có hai phương pháp để cố định chất lỏng ion lên chất mang rắn: (i) Cố định phần cation, và (ii) cố định phần anion. Trong đó các công trình nghiên cứu tập trung vào việc cố định phần cation, tuy nhiên vẫn có một vài công trình nghiên cứu cố định phần anion.

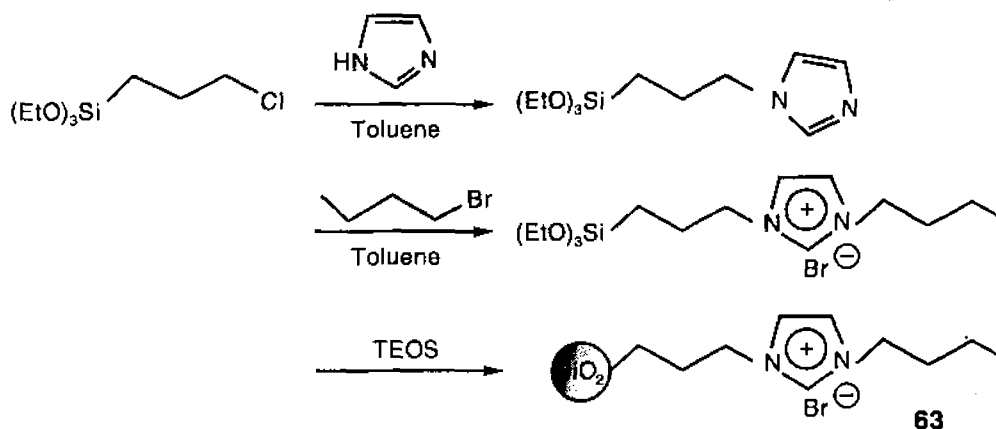
Tác giả Noto đã nghiên cứu tổng hợp một số chất lỏng ion cố định trên chất mang silica, được mô tả ở hình 2.23 (30). Trước hết thực hiện phản ứng giữa (3-chloropropyl)trimethoxysilane và 1,2-dimethylimidazole, hình thành hợp chất 1-(3-trimethoxysilylpropyl)-2,3-dimethylimidazolium chloride. Sản phẩm này được xử lý với NaBF_4 hoặc NaPF_6 trong dung môi acetone để thực hiện phản ứng trao đổi anion, sau đó cố định lên chất mang silica nhờ phản ứng giữa các nhóm $-\text{OH}$ bề mặt và nhóm $-\text{Si}(\text{OMe})_3$ (sản phẩm **60** H.2.23a). Sử dụng quy trình tương tự như vậy, có thể tổng hợp được 1-(3-trimethoxysilylpropyl)-4-methylpyridinium chloride và 1-(3-trimethoxysilylpropyl)-4-aza-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane chloride. Các hợp chất này cũng được tham gia phản ứng trao đổi anion để thay thế ion Cl^- bằng ion BF_4^- , sau đó cố định lên chất mang silica tương tự như trên (sản phẩm **61** - **62** H.2.23 b và c). Các chất lỏng ion cố định trên chất mang silica này đã được sử dụng làm chất mang cho xúc tác *L*-proline, sử dụng trong phản ứng aldol hóa bất đối xứng. Các vật liệu này có khả năng tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc thông thường, có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần. Vấn đề này sẽ được giới thiệu chi tiết hơn trong các phần tiếp theo.



Hình 2.23 Tổng hợp các chất lỏng ion cố định trên chất mang silica
họ imidazolium **60** (a), họ pyridinium **61** (b),
và họ azoniabicyclo[2.2.2]octane **62** (c)

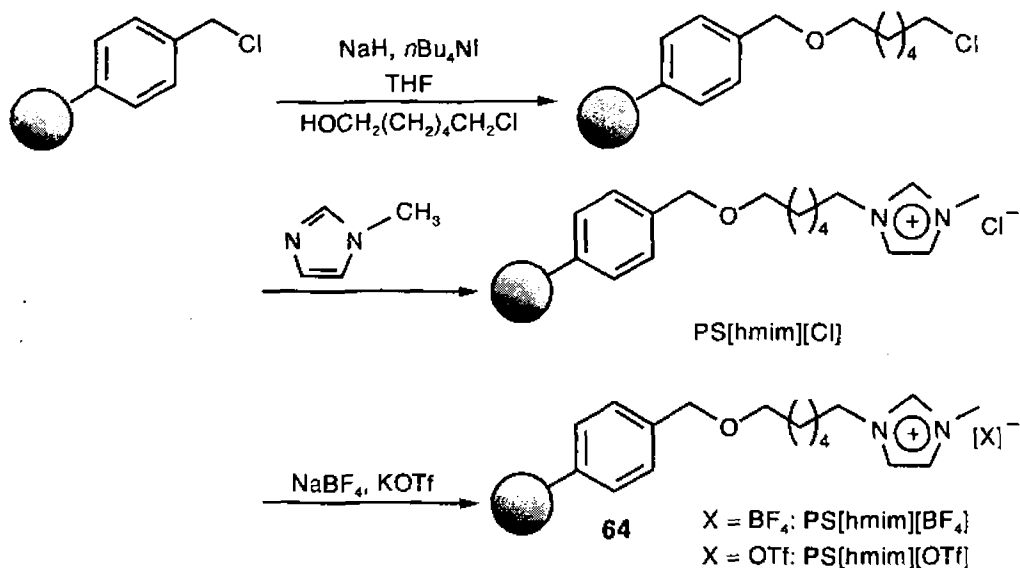
Cũng nghiên cứu tổng hợp chất lỏng ion cố định lên chất mang rắn, tác giả Xia đã sử dụng phương pháp sol-gel từ nguyên liệu tetraethyl orthosilicate (TEOS) (31). Đầu tiên, imidazole được cho tham gia phản ứng với (3-chloropropyl)triethoxysilane trong dung môi toluene, hình thành sản phẩm 3-(*N*-imidazolyl)propyltriethoxysilane. Phản ứng sau đó giữa sản phẩm này với 1-bromobutane sẽ hình thành chất lỏng ion 1-(triethoxysilylpropyl)-3-*n*-butylimidazolium bromide. Sản phẩm này được

tham gia phản ứng ngưng tụ với TEOS trong dung môi ethanol và nước (tỷ lệ khoảng 1: 1) với sự có mặt của dung dịch HCl để hình thành vật liệu silica tương ứng có chứa chất lỏng ion (sản phẩm **63** H.2.24). Chất lỏng ion cố định trên chất mang silica như vậy được sử dụng làm chất mang cho ZnCl_2 , làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp các hợp chất carbonate vòng mà không cần sử dụng thêm dung môi hữu cơ độc hại. Cũng tương tự như trường hợp ở trên, vật liệu này có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần.

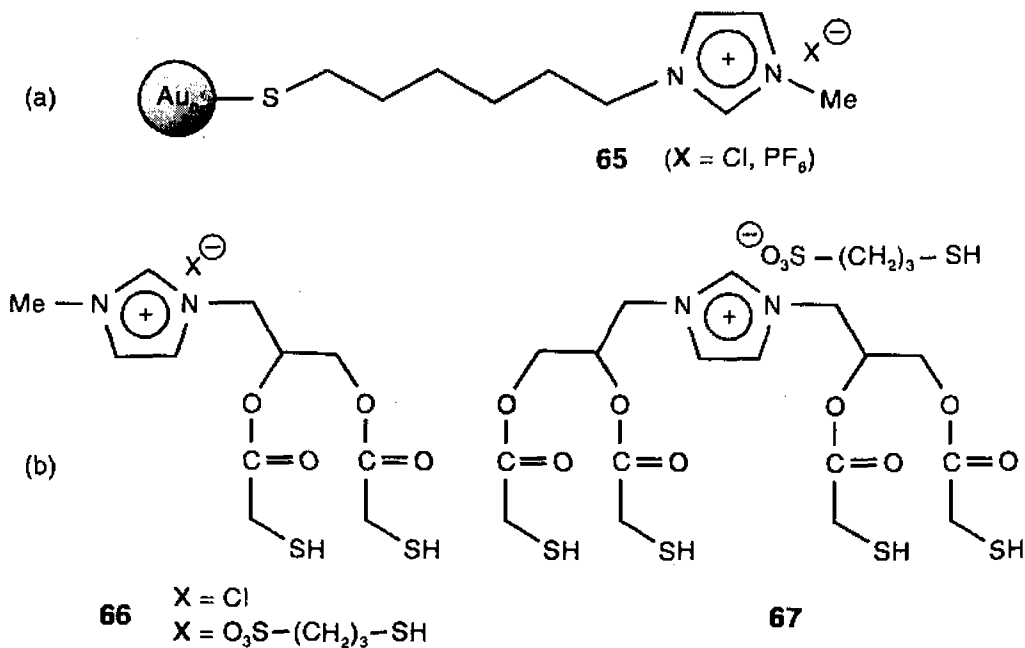


Hình 2.24 Tổng hợp chất lỏng ion cố định trên chất mang silica **63** bằng phương pháp sol-gel

Bên cạnh việc sử dụng các chất mang silica, việc cố định chất lỏng ion lên chất mang polymer cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Chi đã sử dụng nhựa Merrifield, một loại copolymer của styrene và chloromethylstyrene với 1% liên kết ngang là divinylbenzene, làm chất mang cho chất lỏng ion họ imidazolium (sản phẩm **64** H.2.25). Trước hết, các nhóm chloromethyl trên nhựa Merrifield được tham gia phản ứng với 6-chloro-1-hexanol với sự có mặt của NaH trong dung môi tetrahydrofuran (THF) với thời gian hai ngày, hình thành tác nhân alkyl hóa được cố định trên chất mang rắn. Phản ứng alkyl hóa 1-methylimidazole với tác nhân này ở nhiệt độ 90°C trong thời gian ba ngày sẽ hình thành chất lỏng ion họ imidazolium chloride tương ứng, ký hiệu là $\text{PS}[\text{hmim}][\text{Cl}]$. Tiến hành phản ứng trao đổi anion sản phẩm $\text{PS}[\text{hmim}][\text{Cl}]$ với các muối như NaBF_4 hay KOTf trong dung môi acetone với thời gian phản ứng hai ngày, hình thành chất lỏng ion tương ứng (H.2.25). Kết quả phân tích nguyên tố cho thấy sử dụng phương pháp này có thể thu được 2,2 mmol chất lỏng ion trên mỗi gram sản phẩm. Việc cố định chất lỏng ion như vậy cũng đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc tách và tinh chế sản phẩm, cũng như khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác(32).



Hình 2.25 Tổng hợp chất lỏng ion cố định trên chất mang polymer **64**



Hình 2.26 Cố định chất lỏng ion trên chất mang là nano vàng **65** (a) và cấu trúc một số chất lỏng ion có khả năng được cố định lên bề mặt nano vàng **66 - 67** (b)

Một hướng nghiên cứu khác nhằm cố định chất lỏng ion lên chất mang rắn đang được quan tâm nghiên cứu, đặc biệt là trong những năm gần đây, là sử dụng các vật liệu nano vàng làm chất mang. Các tác giả Chuji đã điều chế vật liệu nano vàng với kích thước hạt khoảng 5 nm với các chất lỏng ion imidazolium trên bề mặt (sản phẩm 65 H.2.26a) (33). Khi sử dụng vật liệu nano vàng, chất lỏng ion hoặc các cấu trúc hữu cơ khác sẽ được cố định lên bề mặt thông qua liên kết thioether. Các vật liệu nano như vậy có thể được sử dụng làm chất nhuộm màu trong một số phương pháp phân tích nhanh các dung dịch nước. Tương tự như vậy, tác giả Lee cũng điều chế vật liệu nano vàng và platinum với chất lỏng ion trên bề mặt (34). Kết quả nghiên cứu của tác giả này cho thấy kích thước hạt nano vàng, cũng như mức độ đồng nhất của kích thước hạt phụ thuộc nhiều vào số lượng nhóm thiol trên chất lỏng ion. Cấu trúc một số chất lỏng ion như vậy được giới thiệu ở hình 2.26 b (chất lỏng ion 66 - 67). Sử dụng chất lỏng ion 66, kích thước hạt nano vàng và platinum đều vào khoảng 3 nm, trong khi sử dụng chất lỏng ion 67 sẽ cho hạt nano có kích thước khoảng 2 nm (35).

2.3 CÁC THÔNG SỐ HÓA LÝ CƠ BẢN CỦA CHẤT LỎNG ION

2.3.1 Nhiệt độ nóng chảy và các vấn đề liên quan

Nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion là giới hạn thấp nhất, cùng với độ bền nhiệt - đặc trưng bởi nhiệt độ phân hủy, sẽ cung cấp khoảng nhiệt độ mà trong đó chất lỏng ion có thể được sử dụng làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ. Thông thường các chất lỏng ion có độ bền nhiệt cao, nên nhiệt độ nóng chảy là thông số quan trọng đầu tiên được sử dụng để đánh giá chất lỏng ion. Do thông số vật lý này có thể được điều chỉnh bằng cách thay đổi cấu trúc của phần cation và cả phần anion, rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm mục đích tìm ra mối tương quan giữa cấu trúc của chất lỏng ion và nhiệt độ nóng chảy tương ứng của chúng. Tuy nhiên, rất khó để xác định chính xác nhiệt độ nóng chảy của một số chất lỏng ion. Nguyên nhân của điều này liên quan đến sự biến đổi pha của chất lỏng ion tùy thuộc vào điều kiện cụ thể. Trong đó nhiệt độ tại đó xảy ra sự biến đổi pha sẽ thay đổi tùy thuộc vào mẫu chất lỏng ion ở trạng thái rắn đang được gia nhiệt để chuyển sang trạng thái lỏng, hoặc mẫu chất lỏng ion ở trạng thái lỏng đang được làm lạnh để đóng rắn (36).

Một vấn đề quan trọng được đặt ra ở đây chính là mối tương quan giữa cấu trúc cũng như thành phần hóa học của chất lỏng với nhiệt độ nóng chảy của chúng. Mặc dù còn cần nhiều nghiên cứu hơn nữa về vấn đề này, bằng cách khảo sát tính chất của một dãy các chất lỏng ion trên cơ sở imidazolium, tác giả Rogers đã rút ra kết luận rằng thông thường nhiệt độ nóng chảy của

chất lỏng ion giảm khi kích thước cũng như tính bất đối xứng của cation tăng lên hay nói cách khác, tính đối xứng của cation giảm xuống (37). Ví dụ đối với trường hợp muối tetraalkylammonium bromide chứa các gốc alkyl mạch thẳng, nhiệt độ nóng chảy của chúng được sắp xếp theo thứ tự giảm dần khi tăng chiều dài mạch carbon như sau: $[\text{NMe}_4]^+ : 300^\circ\text{C} > [\text{NEt}_4]^+ : 284^\circ\text{C} > [\text{NBu}_4]^+ : 124\text{-}128^\circ\text{C} > [\text{NHex}_4]^+ : 99\text{-}100^\circ\text{C} > [\text{NOct}_4]^+ : 95\text{-}98^\circ\text{C}$

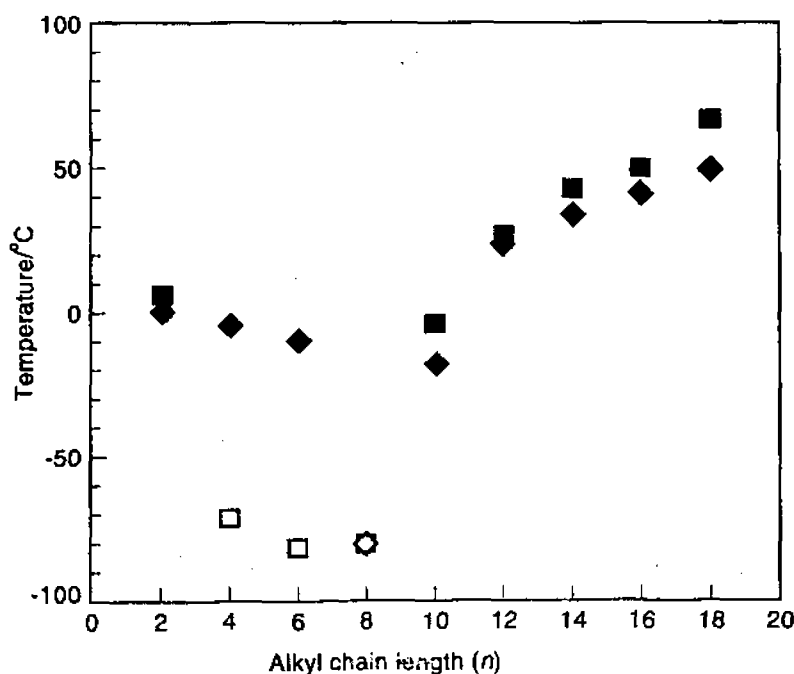
Bảng 2.6 Ảnh hưởng của tính đối xứng lên nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion $[\text{RN}_4]^+ \text{X}^-$ (L: trạng thái lỏng ở nhiệt độ thường; R: các gốc alkyl mạch thẳng; m,n,o,p: số lượng carbon)

Cation ($[\text{N}_{mop}]^+$)	Br^-	$[\text{ClO}_4]^-$	$[\text{BPh}_4]^-$
5555	101,3	117,7	203
6554	83,4		
6644	83,0		
8444	67,3		
8543	L	109,5	
6662	46,5		
7733	L	45-58	138,8
8663	L	L	110,2
7751	L	104	
8651	L		
9551	L		
9641	L	L	
11333	67-68	65,5	
11432	L		
8822	62		
9821	L		
13331	71-72	52-53	
9911	L		
10811	L	L	
14222	170	152	
16211	180	155	
17111	210	205	

Nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion có mối liên hệ mật thiết với tính đối xứng của cation tương ứng. Trong đó, tăng tính đối xứng của cấu trúc cation sẽ làm tăng nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion, các ion được sắp xếp chặt chẽ hơn trong cấu trúc tinh thể. Ngược lại, khi tính đối xứng của các cation giảm xuống, sự sắp xếp này trở nên ít trật tự hơn, làm giảm nhiệt độ nóng chảy. Bảng 2.6 cho thấy ảnh hưởng của tính đối xứng của các cation $[\text{RN}_4]^+$ chứa tổng cộng 20 nguyên tử carbon lên nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion tương ứng, trong đó các gốc alkyl đều là mạch thẳng. Mặc dù

tổng số carbon trong phân tử là như nhau, nhiệt độ nóng chảy của chúng biến đổi trong một khoảng khá rộng, từ nhiệt độ thường lên đến trên 200°C (38).

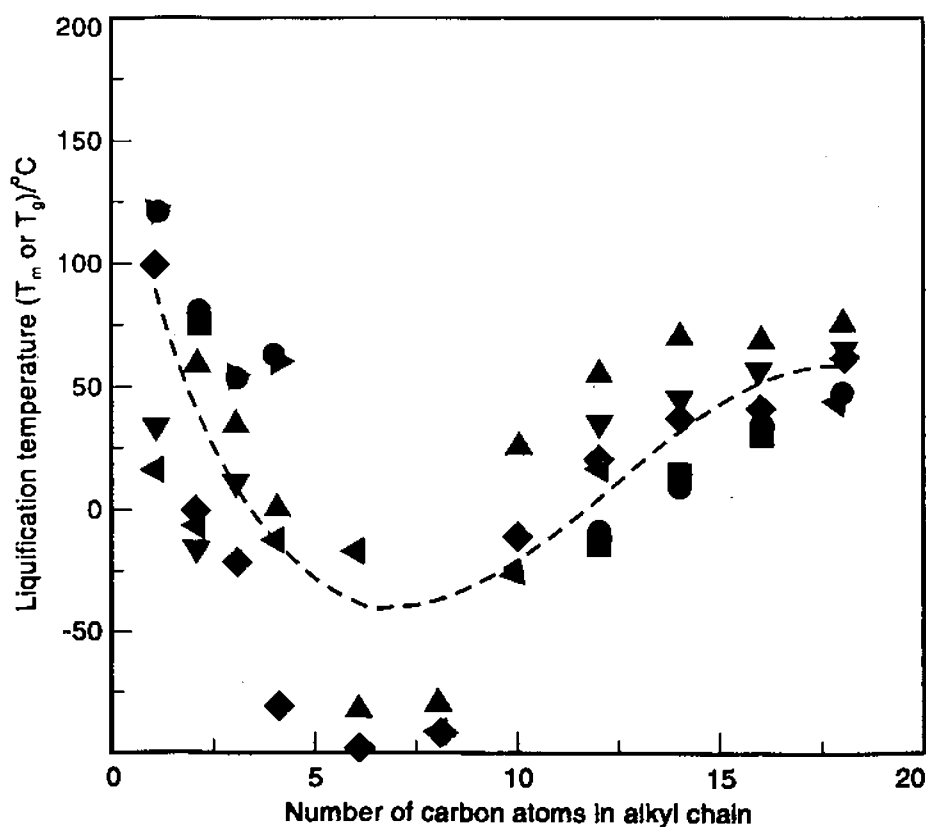
Đối với các chất lỏng ion họ imidazolium, thay đổi nhóm thế alkyl liên kết với vòng imidazole qua nguyên tử nitrogen thường không có ảnh hưởng nhiều đến tính đối xứng của cation imidazolium. Tuy nhiên, thay đổi các nhóm thế này có ảnh hưởng lớn đến nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion tương ứng, cũng như có ảnh hưởng đến xu hướng hình thành trạng thái thủy tinh hơn là trạng thái tinh thể khi hạ thấp nhiệt độ. Hình 2.27 giới thiệu ảnh hưởng của chiều dài gốc alkyl lên nhiệt độ biến đổi pha (nhiệt độ nóng chảy hoặc nhiệt độ thủy tinh hóa) của một dãy các chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate và bis(triflyl)imide. Trong đó, gốc alkyl có cấu trúc mạch thẳng, thế vào vị trí N(3) trên vòng imidazole.



Hình 2.27 Ảnh hưởng của chiều dài gốc alkyl lên nhiệt độ biến đổi pha (đậm: nhiệt độ nóng chảy, không tô đậm: nhiệt độ thủy tinh hóa) của các chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (hình vuông) và bis(triflyl)imide (hình kim cương).

Cần lưu ý rằng khi tăng chiều dài gốc alkyl, đầu tiên nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion imidazolium tương ứng giảm xuống, trong đó xuất hiện xu hướng chuyển qua trạng thái thủy tinh hóa khi hạ thấp nhiệt độ đối với trường hợp gốc alkyl chứa 4 - 10 nguyên tử carbon. Tuy nhiên khi mạch

carbon của gốc alkyl chứa khoảng 8 - 10 nguyên tử carbon trở lên, nhiệt độ nóng chảy của chất lỏng ion tương ứng lại có xu hướng tăng theo sự tăng chiều dài của gốc alkyl (H.2.27). Nguyên nhân của điều này được giải thích dựa trên tương tác Van Der Waals giữa các gốc alkyl mạch dài, hình thành những cấu trúc cục bộ trong đó các vùng không phân cực và các vùng phân cực được phân chia riêng biệt. Các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự, trong đó nhiệt độ chuyển pha của chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium giảm khi chiều dài gốc alkyl tăng lên đến khoảng 6 - 8 nguyên tử carbon, sau đó nhiệt độ chuyển pha lại tăng lên theo sự tăng chiều dài mạch carbon. Bên cạnh đó, việc thay đổi anion của chất lỏng ion cũng có ảnh hưởng đến sự biến đổi của nhiệt độ chuyển pha, kể cả nhiệt độ nóng chảy lẫn nhiệt độ thủy tinh hóa nếu có (H.2.28).



Hình 2.28 Ảnh hưởng của chiều dài gốc alkyl và anion lên nhiệt độ biến đổi pha của các chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride (vòng tròn), bromide (hình vuông), tetrafluoroborate (hình kim cương), hexafluorophosphate (hình tam giác), bis(triflyl)imide (tam giác trái), triflate (tam giác xuống dưới), và tetrachloroaluminate (tam giác phải)

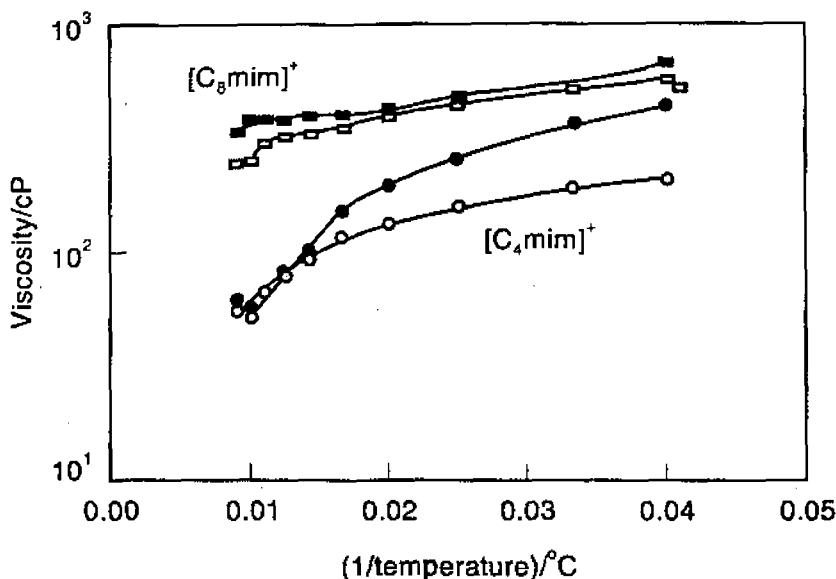
Bên cạnh đó, mức độ phân nhánh của các gốc alkyl cũng có ảnh hưởng đáng kể lên nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion tương ứng. Bằng cách khảo sát một dãy các chất lỏng ion 1-alkyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate với các gốc alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể nhận thấy sự biến đổi nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion tương ứng như sau: gốc alkyl là *n*-butyl: $6,4\text{ }^{\circ}\text{C}$ < gốc alkyl là *sec*-butyl: $83,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ < gốc alkyl là *tert*-butyl : $159,7\text{ }^{\circ}\text{C}$. Trường hợp gốc propyl, trật tự thay đổi nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion tương ứng như sau: gốc alkyl là *n*-propyl: $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ < gốc alkyl là isopropyl: $102\text{ }^{\circ}\text{C}$. Như vậy có thể thấy, thông thường nhiệt độ nóng chảy của các chất lỏng ion họ imidazolium này tăng khi mức độ phân nhánh của gốc alkyl tăng lên (38).

2.3.2 Độ nhớt, tỷ trọng và các vấn đề liên quan

Một trong những rào cản lớn nhất cản trở việc ứng dụng các chất lỏng ion là độ nhớt của chúng thuộc loại khá cao so với các dung môi hữu cơ thông thường khác. Độ nhớt cao của chất lỏng ion có thể làm giảm tốc độ của rất nhiều phản ứng. Do đó, nhiều nghiên cứu hiện tại tập trung vào việc tổng hợp các chất lỏng ion có tính năng đáp ứng được yêu cầu đặt ra nhưng phải có độ nhớt thấp. Thông thường độ nhớt của các chất lỏng ion hiện tại cao hơn nước và gần tương tự độ nhớt của một số loại dầu. Tùy theo cấu trúc cụ thể mà độ nhớt của chất lỏng ion ở nhiệt độ thường có thể thay đổi từ khoảng 10 cP đến hơn 500 cP. Trong khi đó, độ nhớt của nước, ethylene glycol, và glycerol ở nhiệt độ thường lần lượt vào khoảng 0,89 cP, 16,1 cP, và 934 cP. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy độ nhớt của chất lỏng ion phụ thuộc đáng kể vào nhiệt độ. Ví dụ độ nhớt của 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate tăng lên khoảng 27% khi nhiệt độ giảm 5° từ 298 K xuống 293 K. Hình 2.29 giới thiệu ảnh hưởng của nhiệt độ lên độ nhớt của các chất lỏng ion $[\text{C}_n\text{mim}]^+\text{PF}_6^-$ dạng khan và dạng cân bằng với nước (37).

Cần lưu ý là các tạp chất có mặt trong chất lỏng ion sẽ gây ra sai số một cách đáng kể cho việc xác định độ nhớt. Tác giả Seddon đã nghiên cứu ảnh hưởng của tạp chất lên độ nhớt của các chất lỏng alkylimidazolium thuộc họ không chứa Al. Trong đó, một dãy các chất lỏng ion được tổng hợp và tinh chế bằng nhiều phương pháp khác nhau. Sau đó, các tạp chất có mặt trong đó cũng như các tính chất vật lý của chúng được xác định. Hàm lượng tạp chất chloride có mặt khoảng 1,5% khối lượng và 6% khối lượng sẽ làm tăng độ nhớt đo được khoảng 30% và 600% so với trường hợp chất lỏng ion tinh khiết. Nghiên cứu này cũng cho thấy các chất lỏng ion có xu hướng hấp thụ mạnh hơi nước từ không khí, và các chất lỏng ion này có thể hòa tan một lượng nước đáng kể, đến 14% khối lượng. Chỉ cần có mặt 2%

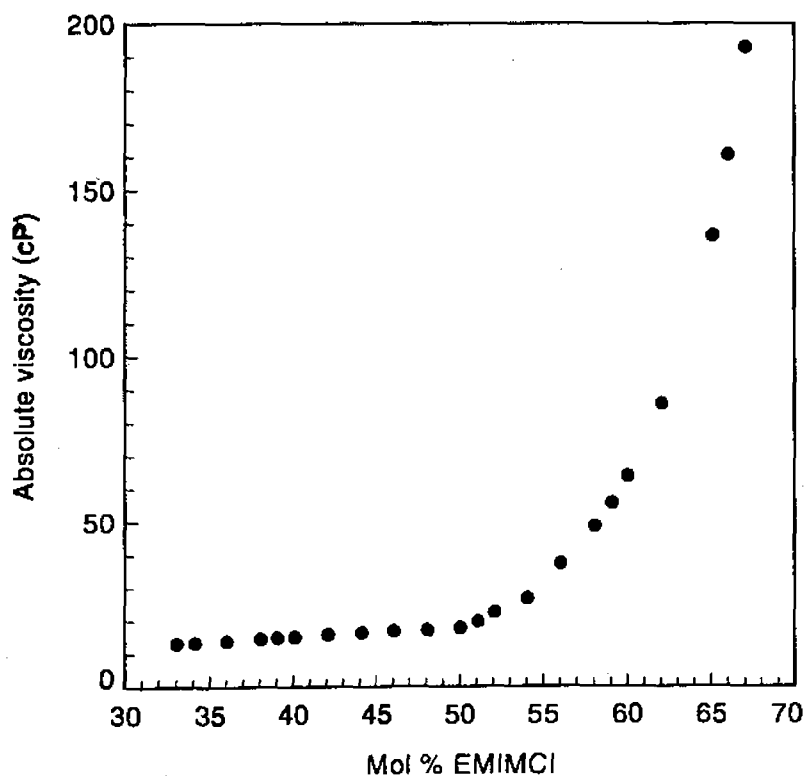
khối lượng nước trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, độ nhớt sẽ giảm đi khoảng 50% so với trường hợp chất lỏng ion tinh khiết. Chính vì vậy, độ nhớt của chất lỏng ion đo được sẽ phụ thuộc rất nhiều vào độ tinh khiết cũng như điều kiện đo cụ thể.



Hình 2.29 Ảnh hưởng của nhiệt độ lên độ nhớt của các chất lỏng ion $[C_n\text{mim}]^+ \text{PF}_6^-$ dạng khan (tô đậm) và dạng cân bằng với nước (không tô đậm)

Các kết quả nghiên cứu trước đây cũng cho thấy trong các chất lỏng alkylimidazolium thuộc họ không chứa Al có cùng cấu trúc cation, bản chất của anion có ảnh hưởng đáng kể lên độ nhớt. Trong các chất lỏng ion được nghiên cứu, độ nhớt thay đổi theo sự biến đổi anion theo trật tự sau: $[(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^- < [\text{BF}_4]^- < [\text{CF}_3\text{CO}_2]^- < [\text{CF}_3\text{SO}_3]^- < [(\text{C}_2\text{H}_5\text{SO}_2)_2\text{N}]^- < [\text{C}_3\text{F}_7\text{CO}_2]^- < [\text{CH}_3\text{CO}_2]^- < [\text{CH}_3\text{SO}_3]^- < [\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_3]^-$. Dĩ nhiên độ nhớt của chất lỏng ion alkylimidazolium cũng bị ảnh hưởng bởi cấu trúc của cation tương ứng. Với cùng một anion, gốc alkyl lớn hơn sẽ cho độ nhớt lớn hơn. Ví dụ các chất lỏng ion alkylimidazolium chứa các gốc alkyl mà ethyl và methyl sẽ có độ nhớt nhỏ hơn trường hợp hai gốc alkyl đều là gốc ethyl, và đều nhỏ hơn trường hợp hai gốc alkyl mà butyl và methyl. Tuy nhiên cũng cần lưu ý các tạp chất có mặt trong chất lỏng ion sẽ gây ra những sai số đáng kể khi đo độ nhớt, và giá trị độ nhớt thu được phụ thuộc rất nhiều vào điều kiện tổng hợp, bảo quản, cũng như ngay cả điều kiện thực hiện thí nghiệm đo độ nhớt.

Bên cạnh các chất lỏng ion không chứa nhôm, độ nhớt của các chất lỏng ion có chứa nhôm (*haloaluminate ionic liquid*) cũng được quan tâm nghiên cứu. Các chất lỏng ion loại này được điều chế theo quy trình mô tả ở hình 2.2. Trong đó, một muối hữu cơ, ví dụ 1-ethyl-3-methylimidazolium chloride ([EMIM]Cl) được tham gia phản ứng với AlCl_3 , hình thành chất lỏng ion chứa nhôm với một cation duy nhất kết hợp với nhiều anion khác nhau, tùy thuộc vào tỷ lệ mol giữa hai thành phần này. Tỷ lệ mol này có ảnh hưởng đáng kể lên độ nhớt của sản phẩm chất lỏng ion, như được mô tả ở hình 2.30. Khi tỷ lệ mol của [EMIM]Cl thấp hơn 50%, độ nhớt của chất lỏng ion gần như không thay đổi đáng kể, chỉ vào khoảng 14 - 18 cP. Tuy nhiên, khi tỷ lệ mol của [EMIM]Cl cao hơn 50%, độ nhớt tăng nhanh theo sự tăng tỷ lệ mol này, đạt giá trị 190 cP ở tỷ lệ mol 67%. Nguyên nhân của sự biến đổi này được giải thích dựa vào sự tăng của hàm lượng chloride có mặt. Một giả thiết khác giải thích điều này dựa trên tương tác hydrogen giữa anion Cl^- và các nguyên tử hydrogen trên cation của vòng imidazole (39).



Hình 2.30 Ảnh hưởng của thành phần [EMIM]Cl lên độ nhớt của chất lỏng ion [EMIM]Cl / AlCl_3

Ngoài ra, tương tự như trường hợp chất lỏng ion không chứa nhôm, kích thước của cation cũng có ảnh hưởng đáng kể lên độ nhớt. Đối với các chất lỏng ion có cùng anion và cùng một thành phần tỷ lệ mol AlCl_3 , cấu trúc cation càng cồng kềnh, độ nhớt càng tăng. Bên cạnh đó, việc thêm một dung môi thứ hai vào chất lỏng ion sẽ làm giảm độ nhớt một cách đáng kể mà không cần phải thay đổi cấu trúc của cation và anion. Do các chất lỏng ion chứa nhôm tương đối hoạt động, số lượng dung môi tương thích với chúng cũng khá hạn chế, trong đó thường gặp là benzene, dichloromethane và acetonitrile. Thêm vào khoảng 5% khối lượng dung môi acetonitrile, hoặc 15% khối lượng benzene hay methylene chloride sẽ làm giảm độ nhớt của chất lỏng ion $[\text{EMIM}]\text{Cl} / \text{AlCl}_3$ khoảng 50% đối với trường hợp tỷ lệ mol AlCl_3 nhỏ hơn 50%.

Tỷ trọng của chất lỏng ion có lẽ là thông số vật lý được sử dụng thường xuyên nhất và phương pháp xác định tỷ trọng cũng ít có sai số nhất. Hầu hết các ứng dụng của chất lỏng ion cũng đều cần sử dụng thông số vật lý này. Tỷ trọng của các chất lỏng ion được công bố thay đổi từ khoảng 1,12 g/cm^3 đối với trường hợp $[(n\text{-C}_8\text{H}_{17})(\text{C}_4\text{H}_9)_3\text{N}][(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]$, đến khoảng 2,4 g/cm^3 đối trường hợp $[(\text{CH}_3)_3\text{S}]\text{Br} / \text{AlCl}_3$ với tỷ lệ mol khoảng 34 - 66%. Tỷ trọng của chất lỏng ion là thông số vật lý ít bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi của nhiệt độ nhất. Ví dụ thay đổi nhiệt độ từ 298 K đến 303 K chỉ làm tăng tỷ trọng khoảng 0,3% đối với trường hợp chất lỏng ion $[\text{EMIM}]\text{Cl} / \text{AlCl}_3$ với tỷ lệ mol 50%. Bên cạnh đó, ảnh hưởng của tạp chất lên sự biến đổi của tỷ trọng cũng không lớn như trường hợp độ nhớt nói trên. Chất lỏng ion $[\text{BMIM}]\text{BF}_4$ chứa 20% khối lượng nước có tỷ trọng tăng chỉ vào khoảng 4% so với trường hợp chất lỏng ion tinh khiết.

Trong trường hợp chất lỏng ion chứa nhôm, tăng tỷ lệ mol của muối imidazolium sẽ làm giảm tỷ trọng. Chất lỏng ion chứa bromide sẽ có tỷ trọng lớn hơn khoảng 0,57 - 0,83 g/cm^3 so với chất lỏng ion chứa chloride tương ứng. Đối với trường hợp chất lỏng ion không chứa nhôm, với cùng một cation nhất định, khối lượng anion tăng cũng sẽ làm tăng tỷ trọng. Thông thường trật tự biến đổi tỷ trọng theo anion với cùng một cation nhất định sẽ như sau: $[\text{CH}_3\text{SO}_3]^- \sim [\text{BF}_4]^- < [\text{CF}_3\text{COO}]^- < [\text{CF}_3\text{SO}_3]^- < [\text{C}_3\text{H}_7\text{COO}]^- < [(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{N}]^-$. Kích thước của cation cũng có ảnh hưởng đáng kể lên tỷ trọng, trong đó tỷ trọng giảm khi kích thước của cation tăng lên. Ví dụ với trường hợp các chất lỏng ion alkylimidazolium, tỷ trọng giảm từ 1,39 g/cm^3 khi hai gốc alkyl là ethyl và methyl xuống còn 1,33 g/cm^3 khi hai gốc alkyl đều là ethyl, tiếp tục giảm xuống 1,29 g/cm^3 khi hai gốc alkyl là butyl và methyl, và chỉ còn 1,27 g/cm^3 khi hai gốc alkyl là butyl và ethyl (39).

2.3.3 Độ tan của chất lỏng ion và các vấn đề liên quan

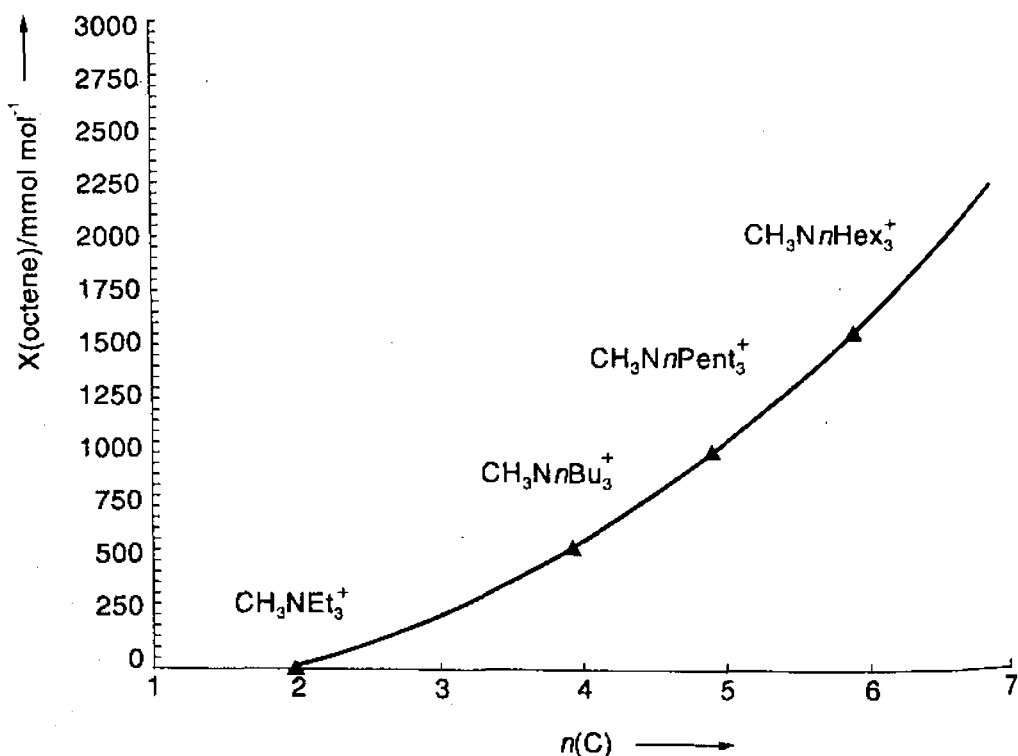
Các tính chất như tính kỵ nước hay ái nước của chất lỏng ion đóng vai trò quan trọng khi cần phải sử dụng chúng làm dung môi hay làm môi trường phản ứng. Một mặt chất lỏng ion phải hoà tan tốt tác chất phản ứng, mặt khác sau khi kết thúc phản ứng cũng cần phải tách sản phẩm ra khỏi chất lỏng ion bằng phương pháp trích ly. Bên cạnh đó, hàm lượng nước có trong chất lỏng ion có thể ảnh hưởng đến tốc độ cũng như cả độ chọn lọc của phản ứng. Các chất lỏng ion được xếp vào loại dung môi phân cực, rất nhiều chất lỏng ion hiện tại có độ phân cực tương tự như các hợp chất alcohol mạch ngắn hoặc tương tự các dung môi phân cực không có proton như DMF hay DMSO. Như vậy có thể thấy độ phân cực của chất lỏng ion đang sử dụng hiện tại nằm vào khoảng giữa nước và các dung môi chứa chlorine, tùy thuộc vào cấu trúc cụ thể của các chất lỏng ion tương ứng (40).

Bằng cách thay đổi cấu trúc của các cation hoặc anion, có thể điều chỉnh độ tan của chất lỏng ion từ tan hoàn toàn đến không tan hoàn toàn trong nước, ví dụ điều này có thể được thực hiện bằng cách thay anion Cl^- bằng PF_6^- . Có rất nhiều nghiên cứu được thực hiện nhằm khảo sát độ tan của các chất lỏng ion họ alkylimidazolium trong nước. Trong đó độ tan phụ thuộc rất nhiều vào chiều dài gốc alkyl trên vòng imidazole, bản chất anion, và dĩ nhiên sẽ phụ thuộc nhiều vào nhiệt độ. Ví dụ đối với chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium, các anion như BF_4^- , $[\text{CF}_3\text{COO}]^-$, NO_3^- hay Cl^- , Br^- tan hoàn toàn trong nước ở 25°C . Tuy nhiên khi hạ nhiệt độ hỗn hợp với anion là BF_4^- xuống 4°C , sẽ xảy ra hiện tượng tách pha, gồm có một pha giàu chất lỏng ion và một pha giàu nước tách ra. Khi chiều dài gốc alkyl tăng lên, độ tan của chất lỏng ion họ alkylimidazolium trong nước giảm xuống. Ví dụ 1-hexyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate tan rất ít trong nước ở 25°C , tuy nhiên 1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate lại tan tốt trong nước.

Các kết quả nghiên cứu trước đây cũng cho thấy các chất lỏng ion không tan trong nước có khả năng hấp thụ hơi nước từ không khí. Trong đó, các phân tử nước được hấp thụ sẽ tồn tại ở dạng từng phân tử riêng biệt, tạo liên kết hydrogen với các anion như PF_6^- , BF_4^- , SbF_6^- , ClO_4^- , CF_3SO_3^- , Tf_2N^- , với hàm lượng nước vào khoảng 0,2 - 1,0 mol / dm^3 . Hầu hết các phân tử nước tồn tại ở dạng phức đối xứng 1:2 với các anion ở dạng như sau: Anion ...HOH... anion. Liên kết hydrogen giữa nước và anion tăng dần theo trật tự: $[\text{PF}_6]^- < [\text{SbF}_6]^- < [\text{BF}_4]^- < [\text{Tf}_2\text{N}]^- < [\text{ClO}_4]^- < [\text{NO}_3]^- < [\text{CF}_3\text{COO}]^-$. Trong trường hợp chất lỏng ion không tan trong nước như vậy, có thể tạo ra dạng cấu trúc những hạt nước nano. Với cấu trúc này, các phân tử chất tan trung hòa sẽ phân bố nhiều ở vùng ít phân cực, và các ion sẽ phân bố nhiều

ở vùng phân cực hơn. Cần lưu ý đây không phải là hệ đồng thể, mà vẫn là hệ dị thể với những vùng phân cực và kém phân cực có kích thước nano.

Như đã trình bày, hầu hết các chất lỏng ion được điều chế hiện nay có độ phân cực tương tự như các hợp chất alcohol mạch ngắn hoặc tương tự các dung môi phân cực không có proton như DMF hay DMSO. Các phân tử hữu cơ phức tạp như cyclodextrin, glycolipid, các loại kháng sinh có thể hoà tan tốt trong chất lỏng ion; và độ tan sẽ tăng lên khi độ phân cực của chất lỏng ion tăng lên. Kết quả thực nghiệm cho thấy hầu hết các chất lỏng ion không tan trong các dung môi không phân cực. Do đó, có thể dùng các dung môi không phân cực như hexane hoặc diethyl ether để trích ly các tạp chất không phân cực hoặc kém phân cực từ chất lỏng ion, hoặc trích ly các sản phẩm thích hợp của phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion. Hầu hết các chất lỏng ion hiện tại có thể hòa tan vào các dung môi phân cực hoặc lưỡng cực thông thường như chloroform, acetonitrile, methanol. Dung môi kém phân cực hơn methanol như ethyl acetate có độ tan phụ thuộc vào cấu trúc của chất lỏng ion, có thể tan trong một số chất lỏng ion và cũng có thể không tan trong một số chất lỏng ion khác.



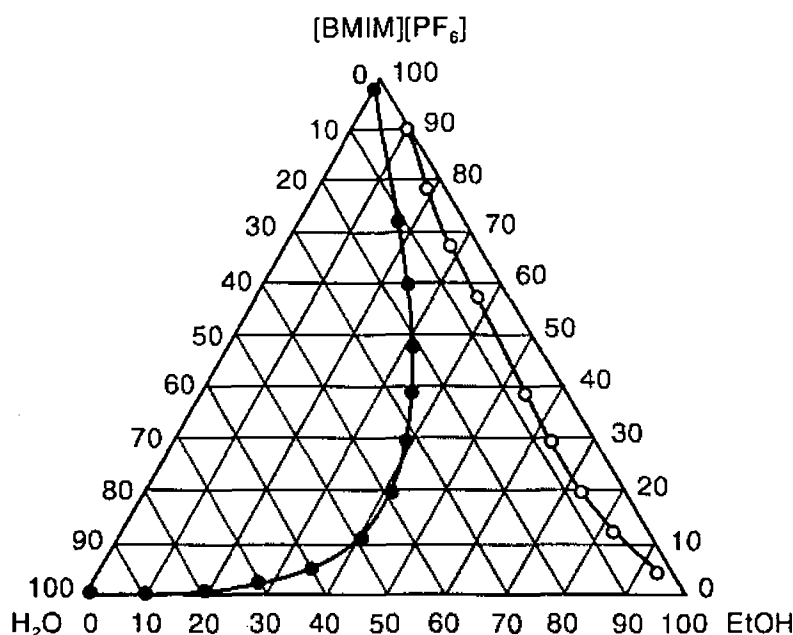
Hình 2.31 Độ tan của 1-octene trong các chất lỏng ion tri-n-alkylmethylammonium tosylate ở 80 °C với chiều dài các gốc alkyl khác nhau

Các hợp chất hydrocarbon tan ít trong các chất lỏng ion chứ không phải hoàn toàn không tan. Sự khác biệt về độ tan của các hợp chất hydrocarbon mạch ngắn trong chất lỏng ion so với các hợp chất mạch dài hoặc polymer là cơ sở cho quá trình tách sản phẩm trong các phản ứng alkyl hóa, polymer hóa hoặc hydrogen hóa trong chất lỏng ion. Độ tan của các chất không phân cực trong chất lỏng ion có thể được tăng lên bằng cách tăng yếu tố không phân cực trong cấu trúc chất lỏng ion, chẳng hạn tăng chiều dài gốc alkyl trong chất lỏng họ alkyylimidazolium. Ví dụ độ tan của 1-octene trong các chất lỏng ion tri-*n*-alkylmethyllummonium tosylate ở 80°C với chiều dài các gốc alkyl khác nhau được mô tả ở hình 2.31, trong đó khi chiều dài các gốc alkyl tăng lên thì tỷ lệ phần mol của 1-octene có thể đạt được trong dung dịch chất lỏng ion sẽ tăng lên một cách đáng kể (5). Các hợp chất chứa vòng thơm tan tốt hơn các hydrocarbon mạch hở, ví dụ benzene có thể hòa tan trong các chất lỏng ion như [EMIM]Cl / AlCl₃, [BMIM]PF₆ và [EMIM][(CF₃SO₂)₂N] đạt đến tỷ lệ 1 : 1, chứng tỏ tương tác của các hệ điện từ π đóng vai trò quan trọng ở đây ([EMIM]: 1-ethyl-3-methylimidazolium, [BMIM]: 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium).

Các chất lỏng ion alkyylimidazolium hexafluorophosphate thường không tan trong nước, tuy nhiên bằng cách thêm phụ gia như ethanol sẽ có thể hòa tan hoàn toàn chất lỏng ion này trong nước. Giảm độ pha của hệ ba pha gồm ethanol / nước / [BMIM]PF₆ (H.2.32) cho thấy có những vùng cả ba thành phần này tan lẫn vào nhau. Thực tế, ethanol hình thành các hệ chất lỏng hai pha với các chất lỏng ion như [BMIM]PF₆, [HMIM]PF₆, [OMIM]PF₆, trong đó độ tan của ethanol phụ thuộc vào nhiệt độ cũng như hàm lượng nước có mặt trong chất lỏng ion. Trong các trường hợp này, tăng hàm lượng nước có mặt trong chất lỏng ion sẽ làm tăng độ tan của ethanol. Các tính chất này có ứng dụng trong các quá trình tách rửa chất lỏng ion từ sản phẩm phản ứng, từ thiết bị phản ứng, từ xúc tác ... Ngoài ra, sự thay đổi độ tan như vậy cũng có ứng dụng trong việc thiết kế các hệ trích ly hai pha gồm có pha chất lỏng ion và pha nước.

Bên cạnh các nghiên cứu về độ tan của các chất lỏng hay rắn trong chất lỏng ion, độ tan của các chất khí quan trọng trong chất lỏng ion cũng được quan tâm nghiên cứu. Động lực của các nghiên cứu này là do một số phản ứng quan trọng như hydrogen hóa hay hydroformyl hóa trong chất lỏng ion cần phải thực hiện với sự có mặt của một pha khí. Nếu chất khí cần sử dụng có độ tan rất nhỏ trong chất lỏng ion, cần phải tăng bề mặt tiếp xúc pha và tăng cường quá trình truyền khối, và thường phải thực hiện quá trình ở áp suất cao. Điều này hạn chế các ưu điểm của chất lỏng ion so với các dung môi hữu cơ thông thường, trừ khi quá trình phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion có một số ưu điểm đặc biệt mà không xảy ra với trường hợp

dung môi hữu cơ thông thường. Ngược lại, nếu chất khí tan tốt trong chất lỏng ion, các phản ứng cần hai pha lỏng - khí như trên khi thực hiện trong chất lỏng ion sẽ có nhiều điểm thuận lợi đáng kể (41).



Hình 2.32 Giản đồ pha của hệ ba pha gồm ethanol / nước / $[BMIM]PF_6$

Một động lực khác của việc nghiên cứu độ tan của các chất khí trong chất lỏng ion là việc ứng dụng chất lỏng ion trong các quá trình phân riêng hay làm sạch khí. Do chất lỏng ion không thể bay hơi nên không thể làm nhiệm vụ dẫn dòng khí sản phẩm như những dung môi hữu cơ thông thường được sử dụng cho quá trình tách khí. Bên cạnh đó, các chất lỏng ion tương đối bền nhiệt, nên có thể sử dụng để thực hiện quá trình tách khí ở nhiệt độ cao, đặc biệt là những trường hợp không thể sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Ngoài ra, việc nghiên cứu độ tan các chất khí trong chất lỏng ion còn liên quan đến khả năng kết hợp các lưu chất siêu tới hạn (*supercritical*) với chất lỏng ion trong một số hệ phản ứng hoặc phân riêng. Ví dụ có thể tách rất nhiều chất từ dung dịch của chúng trong chất lỏng ion bằng phương pháp trích ly với CO_2 siêu tới hạn. Sử dụng phương pháp này, độ tinh khiết của sản phẩm sẽ tăng lên so với trường hợp sử dụng các phương pháp phân riêng thông thường. Các quá trình phân riêng như vậy còn có thể được thực hiện với các chất khí khác như C_2H_6 , C_2H_4 hay SF_6 .

Trừ trường hợp hơi nước, trong tất cả các chất khí thường gặp thì CO_2 là chất khí có độ tan lớn nhất trong chất lỏng ion. CO_2 có thể hoà tan trong rất nhiều chất lỏng ion ở hàm lượng có thể cao đến 70% mol ở áp suất thích hợp. Tuy nhiên cần lưu ý rằng hỗn hợp chất lỏng ion và CO_2 không trở thành một pha duy nhất ở áp suất cao, và thường không thể đo được hàm lượng chất lỏng ion hòa tan trong pha giàu CO_2 . Các chất khí khác như C_2H_4 , C_2H_6 và CH_4 có độ tan trong chất lỏng ion đứng sau CO_2 . O_2 và Ar tan một ít trong chất lỏng ion, tuy nhiên các khí như H_2 , N_2 và CO hầu như không tan trong các chất lỏng ion thường gặp. Do đó, các phản ứng sử dụng các chất khí H_2 , N_2 và CO thực hiện trong chất lỏng ion hầu như là do quá trình truyền khối không chế. Ví dụ đối với trường hợp phản ứng hydrogen hóa trong chất lỏng ion, nếu không thực hiện quá trình khuấy trộn một cách thích hợp thì phản ứng sẽ hầu như sẽ không xảy ra.

2.3.4 Một số thông số hóa lý cần quan tâm khác

Sức căng bề mặt: Sức căng bề mặt của chất lỏng ion đóng vai trò quan trọng trong các quá trình phản ứng nhiều pha. Một số phản ứng sử dụng xúc tác trong chất lỏng ion được cho là xảy ra tại bề mặt phân chia pha giữa chất lỏng ion và pha hữu cơ thông thường. Các phản ứng như vậy sẽ phụ thuộc nhiều vào sự tiếp xúc của xúc tác với bề mặt phân chia pha, cũng như phụ thuộc vào các quá trình truyền khối tại bề mặt phân chia pha. Điều này có nghĩa là tốc độ của các phản ứng này phụ thuộc vào sức căng bề mặt của chất lỏng ion sử dụng trong hệ. Thông thường, sức căng bề mặt phân chia pha lỏng / khí của chất lỏng ion cao hơn so với các dung môi hữu cơ thông thường (bảng 2.7). Ví dụ sức căng bề mặt của hexane là 18 dyn/cm, của toluene là 32 dyn/cm. Tuy nhiên, sức căng bề mặt của chất lỏng ion thấp hơn so với nước, nước tinh khiết có sức căng bề mặt lỏng / khí vào khoảng 73 dyn/cm. Sức căng bề mặt của các chất lỏng ion chịu ảnh hưởng bởi cấu trúc của cation và anion tương ứng. Trong đó, chiều dài gốc alkyl tăng lên sẽ làm giảm sức căng bề mặt. Với cùng một cation cụ thể, anion có kích thước lớn hơn sẽ làm tăng sức căng bề mặt tương ứng (36).

Độ phân cực: Sự lựa chọn dung môi thích hợp sẽ có ảnh hưởng một cách đáng kể đến các phản ứng hóa học thực hiện trong dung môi tương ứng. Phần lớn các nghiên cứu về ảnh hưởng của dung môi chủ yếu dựa vào khái niệm độ phân cực của dung môi. Đánh giá định tính về độ phân cực của dung môi chủ yếu dựa trên hiện tượng những chất có độ phân cực gần nhau sẽ tan lẫn vào nhau. Tuy nhiên, định lượng chính xác độ phân cực của một dung môi là vấn đề khó. Phương pháp thông thường để xác định độ phân cực của các dung môi hữu cơ chủ yếu dựa trên hằng số điện môi. Tuy nhiên, để xác định được thông số này cần phải có một môi trường không

dẫn điện, và điều này không thể thực hiện được đối với chất lỏng ion. Đối với trường hợp chất lỏng ion, một số phương pháp khác được sử dụng để đánh giá như dựa trên thời gian lưu của phương pháp sắc ký, dựa trên hệ số phân bố trong trích ly, dựa trên phương pháp phổ sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang, dựa trên tương tác giữa chất tan và dung môi...

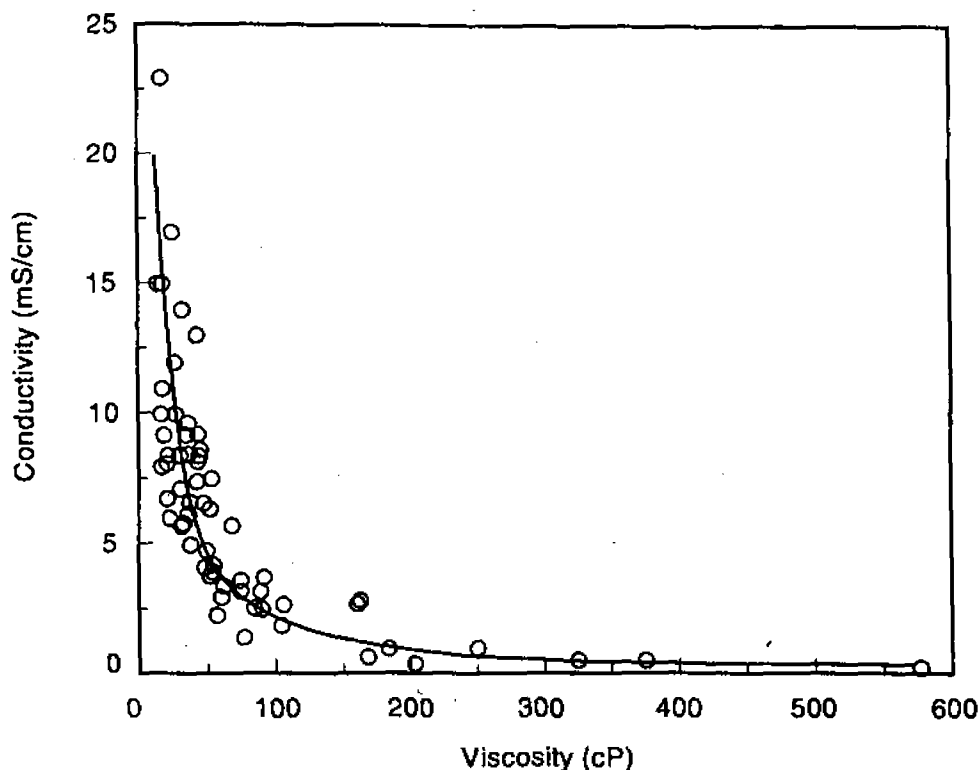
Bảng 2.7 Sức căng bề mặt của một số chất lỏng ion thường gặp

Chất lỏng ion	Sức căng bề mặt/ dyn cm ⁻¹ (cân bằng với nước)	sức căng bề mặt/ dyn cm ⁻¹ (khan)
[C ₄ mim][I]		54,7
[C ₄ mim][BF ₄]		46,6
[C ₄ mim][PF ₆]	49,8	48,8
[C ₄ mim][Tf ₂ N]	36,8	37,5
[C ₆ mim][Cl]		42,5
[C ₆ mim][PF ₆]	36,8	43,4
[C ₈ mim][Cl]		33,8
[C ₈ mim][PF ₆]	34,2	36,5

Bên cạnh đó, việc xác định mối liên quan giữa độ phân cực của chất lỏng ion và cấu trúc của nó cũng gặp nhiều khó khăn. Như đã nhắc đến ở phần trước, kết quả thực nghiệm cho thấy độ phân cực của các chất lỏng ion họ 1-alkyl-3-methylimidazolium tương đương với các hợp chất alcohol mạch ngắn. Giới hạn dao động của các giá trị này tương đối hẹp hơn so với trường hợp các dung môi hữu cơ thông thường. Đối với trường hợp chất lỏng ion chứa gốc alkyl mạch ngắn thì sự biến đổi độ phân cực bị ảnh hưởng nhiều bởi anion, và đối với trường hợp gốc alkyl mạch dài thì cấu trúc cation sẽ có ảnh hưởng nhiều hơn. Ví dụ với trường hợp chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium, độ phân cực giảm dần theo thứ tự các anion như sau: [NO₂]⁻ > [NO₃]⁻ > [BF₄]⁻ > [NTf₂]⁻ > [PF₆]⁻. Sự có mặt của các nhóm thế trên gốc alkyl như -OH hay -OR sẽ làm độ phân cực thay đổi trong một khoảng rộng (36).

Độ dẫn: Độ dẫn là một thông số quan trọng của các dung môi khi sử dụng cho các mục đích liên quan đến các quá trình điện hóa. Độ dẫn của một dung dịch điện ly phụ thuộc nhiều vào khả năng chuyển điện tích cũng như độ linh động của các ion tương ứng. Trước đây, người ta từng nghĩ rằng các chất lỏng ion có độ dẫn rất cao vì chúng chứa toàn bộ là ion. Thực tế không phải như vậy. Các chất lỏng ion có độ dẫn tương đương với các dung dịch chất điện ly trong môi trường không chứa nước. Tuy nhiên, chất lỏng ion có độ dẫn thấp hơn nhiều so với trường hợp dung dịch chất điện ly đậm

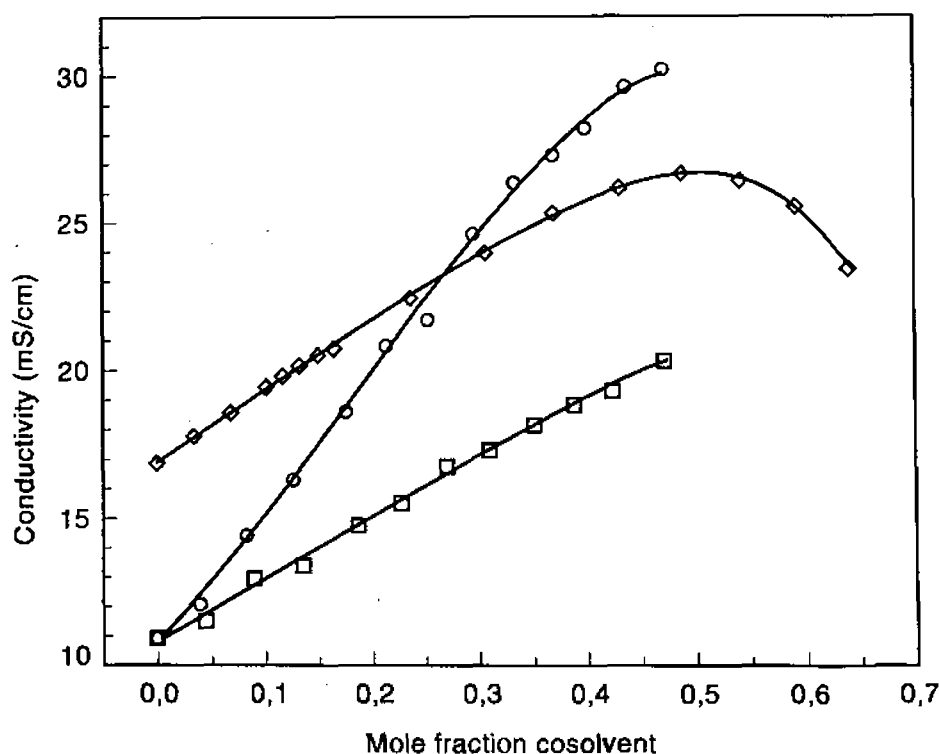
đặc trong môi trường chứa nước. Nguyên nhân của điều này được giải thích dựa trên sự ghép cặp của ion cũng như sự giảm độ linh động của ion do kích thước lớn hơn nhiều so với các chất điện ly thông thường.



Hình 2.33 *Mối liên hệ giữa độ dẫn và độ nhớt của chất lỏng ion*

Độ dẫn của chất lỏng ion không bị ảnh hưởng nhiều bởi kích thước và loại cation. Tuy vậy, tăng kích thước cation của chất lỏng ion sẽ có xu hướng giảm độ dẫn, chủ yếu do độ linh động ion giảm khi kích thước cation tăng lên. Xu hướng chung về ảnh hưởng về sự biến đổi độ dẫn theo loại cation thường giảm theo trật tự sau đây: imidazolium > sulfonium > ammonium > pyridinium. Trong khi đó, mối liên hệ giữa kích thước và loại anion với độ dẫn của chất lỏng ion thường rất giới hạn. Các kết quả thực nghiệm cho thấy độ dẫn của chất lỏng ion có mối liên quan mật thiết với độ nhớt tương ứng, trong đó tăng độ nhớt sẽ làm giảm độ dẫn một cách đáng kể như được mô tả ở hình 2.33. Bên cạnh đó, thực nghiệm cũng cho thấy rằng thêm một dung môi hữu cơ vào chất lỏng ion sẽ làm tăng độ dẫn một cách đáng kể. Nguyên nhân của điều này được giải thích dựa trên hiện tượng solvate hóa ion bởi các dung môi hữu cơ đã làm giảm hiện tượng ghép cặp ion trong chất lỏng ion. Từ đó, khả năng dẫn điện tích cũng như độ linh

động của các anion sẽ tăng lên tương ứng. Tuy nhiên khi hàm lượng dung môi hữu cơ vượt qua một giới hạn nào đó, độ dẫn của hỗn hợp chất lỏng ion - dung môi sẽ giảm xuống (H.2.34) (42).



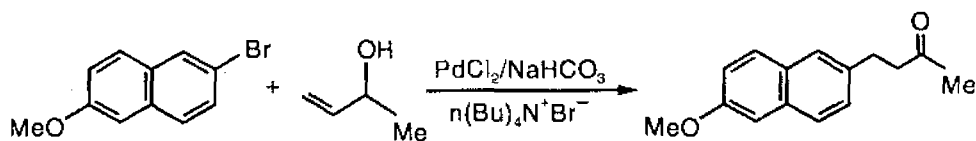
Hình 2.34 Ảnh hưởng của tỷ lệ dung môi hữu cơ lên độ dẫn của chất lỏng ion[EMIM]Cl / AlCl₃: benzene (hình vuông), dichloromethane (hình tròn) với tỷ lệ dung môi 44,44% mol và benzene (hình thoi) với tỷ lệ dung môi 60% mol

2.4 SỬ DỤNG CHẤT LỎNG ION LÀM DUNG MÔI CHO TỔNG HỢP HỮU CƠ

2.4.1 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu

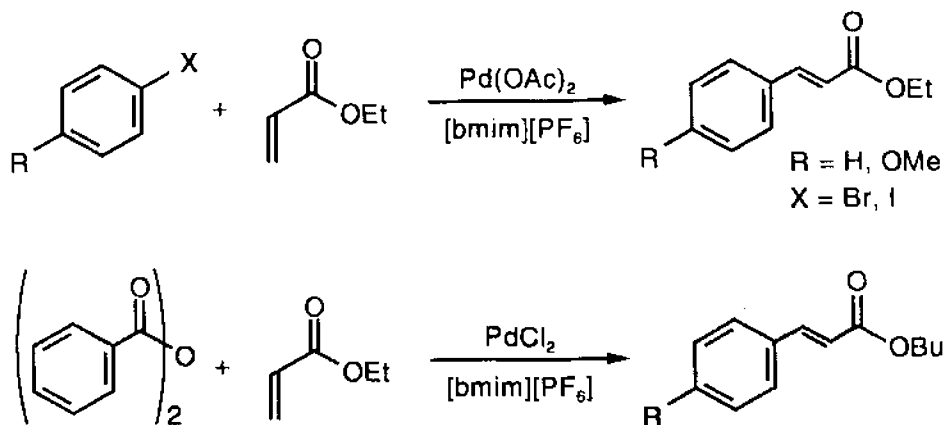
Một trong những phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu đã và đang được quan tâm nghiên cứu là phản ứng ghép đôi Heck, do nhiều sản phẩm hóa chất tinh khiết hoặc các hóa chất có hoạt tính sinh học được tổng hợp nhờ phản ứng Heck. Ví dụ đầu tiên về việc thực hiện phản ứng Heck trong dung môi là chất lỏng ion được thực hiện vào năm 1996 bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Kaufmann (43). Trong đó, *trans*-cinnamate được tổng hợp từ phản ứng ghép đôi giữa bromobenzene với butyl acrylate sử dụng xúc tác muối palladium trong dung môi là các chất lỏng ion họ tetraalkylammonium và phosphonium bromide. Với hệ phản ứng như vậy,

không có sự hình thành palladium kim loại không có hoạt tính, và sản phẩm của phản ứng được tách ra khỏi hỗn hợp bằng phương pháp chưng cất. Cũng sử dụng chất lỏng ion tetraalkylammonium bromide làm dung môi cho phản ứng Heck, tác giả Muzart vào năm 2001 đã thực hiện phản ứng giữa iodobenzene, bromobenzene hoặc dẫn xuất của naphthalene với các hợp chất allylic alcohol ở nhiệt độ khoảng 80 -120 °C với sự có mặt của base là NaHCO_3 . Phản ứng được xúc tác bởi PdCl_2 , hình thành các hợp chất ketone chứa vòng thơm (H.2.35). Sau khi tách sản phẩm ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp trích ly với diethyl ether, chất lỏng ion được thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo (44).



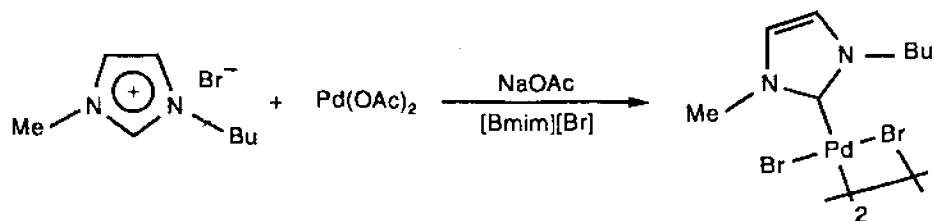
Hình 2.35 Phản ứng Heck thực hiện trong chất lỏng ion tetraalkylammonium bromide

Cũng trong khoảng thời gian đó, tác giả Earle đã sử dụng các chất lỏng ion 1-butyl-3-methyl-imidazolium hexafluorophosphate và *N*-hexylpyridinium hexafluorophosphate làm dung môi cho phản ứng Heck giữa các dẫn xuất aryl halide hoặc benzoic anhydride với ethyl acrylate hoặc *n*-butyl acrylate (H.2.36) (45). Phản ứng sử dụng xúc tác PdCl_2 hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với sự có mặt của các base như Et_3N , NaOAc hoặc NaHCO_3 . Các xúc tác này tan tốt trong chất lỏng ion và rất ít tan trong các dung môi không phân cực, do đó có thể sử dụng các dung môi không phân cực để trích ly sản phẩm ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Bên cạnh đó, do các muối hình thành trong phản ứng như Et_3NHBr , Et_3NHI hoặc NaI tan tốt trong nước, có thể sử dụng nước để hình thành một hệ ba pha trong quá trình trích ly tinh chế sản phẩm cũng như làm sạch chất lỏng ion cho quá trình thu hồi và tái sử dụng. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng Heck thực hiện trong chất lỏng ion họ imidazolium cho kết quả tốt hơn trường hợp thực hiện trong chất lỏng ion họ pyridinium. Nguyên nhân của điều này được giải thích do việc hình thành các phức palladium dạng carbene với muối imidazolium ngay trong quá trình phản ứng ghép đôi (H.2.37). Các phức carbene này vốn được sử dụng làm xúc tác cho các phản ứng Heck, và hoạt tính của chúng tốt hơn các muối palladium vô cơ (46).



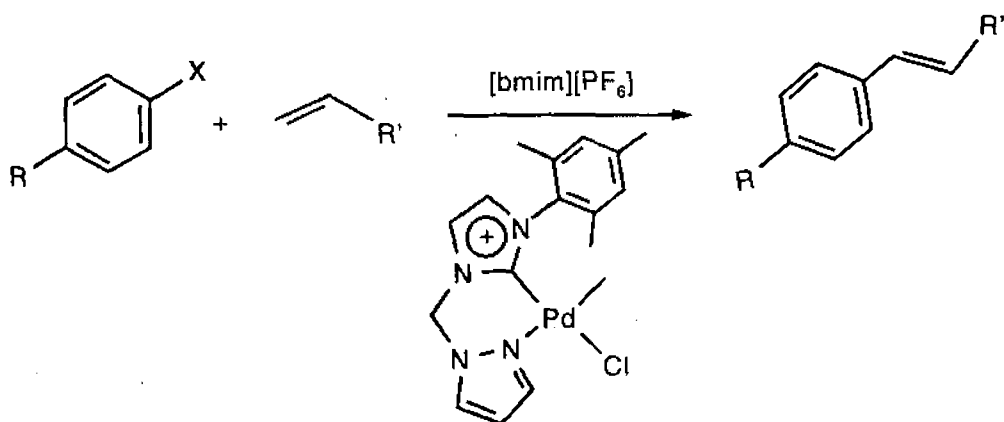
Hình 2.36 Phản ứng Heck giữa các dẫn xuất aryl halide hoặc benzoic anhydride với ethyl acrylate hoặc *n*-butyl acrylate

Do sự hình thành các phức palladium dạng carbene khi sử dụng dung môi họ imidazolium bromide như vậy, nghiên cứu của tác giả Srinivasan cũng cho kết quả phản ứng Heck thực hiện trong dung môi 1-butyl-3-methylimidazolium bromide sẽ có hiệu quả hơn trường hợp dung môi 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (47). Trong đó, phản ứng Heck trong chất lỏng ion được hỗ trợ bởi tác động của sóng siêu âm (*ultrasonic*), làm tăng tốc độ phản ứng một cách đáng kể so với phương pháp gia nhiệt và khuấy trộn thông thường. Tác giả cho rằng dưới tác động của sóng siêu âm, phức carbene của palladium được hình thành với tốc độ nhanh, sau đó chuyển sang dạng hạt nano được ổn định trong môi trường chất lỏng ion. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được tách ra khỏi chất lỏng ion bằng phương pháp trích ly với hỗn hợp dung môi 10% ethyl acetate trong ether dầu hỏa. Xúc tác palladium hoà tan trong pha chất lỏng ion, được tái sử dụng cho phản ứng cùng với chất lỏng ion ít nhất ba lần mà hoạt tính không giảm đáng kể.



Hình 2.37 Phản ứng hình thành các phức palladium dạng carbene trong chất lỏng ion

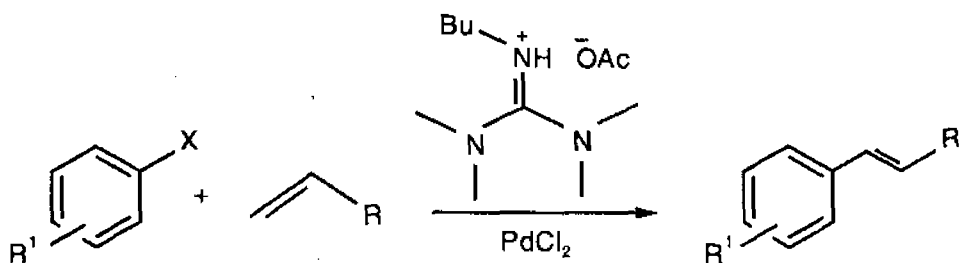
Cũng nghiên cứu thực hiện phản ứng Heck trong dung môi là chất lỏng ion họ imidazolium hexafluorophosphate, tác giả Shreeve đã tổng hợp phức *N*-heterocyclic carbene của palladium để sử dụng làm xúc tác cho phản ứng (H.2.38) (48). Do cấu trúc của xúc tác như vậy, nó có khả năng tan trong chất lỏng ion nói trên. Phản ứng Heck giữa iodobenzene và *n*-butyl acrylate được thực hiện ở 120°C ở hàm lượng xúc tác 2 mol% palladium, với sự có mặt của các base như triethylamine, hoặc Na₂CO₃ hoặc CH₃COONa. Phản ứng đạt độ chuyển hóa hầu như 100% sau thời gian phản ứng khoảng 1 h, với sản phẩm là *n*-butyl (*E*)-cinnamate và không thấy xuất hiện sản phẩm phụ trong trường hợp này. Trong phản ứng này, hệ xúc tác - chất lỏng ion được thu hồi và tái sử dụng ba lần mà hoạt tính hầu như không thay đổi so với trường hợp xúc tác mới. Hệ xúc tác - chất lỏng ion này còn có hiệu quả cao cho trường hợp các dẫn xuất của iodobenzene chứa các nhóm thế hút điện tử như fluoro hoặc nitro, và các nhóm thế đẩy điện tử như methyl hoặc methoxy. Trong các trường hợp này, sản phẩm cũng được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng cách trích ly với ether, và sau đó chất lỏng ion chứa xúc tác được rửa với nước để loại muối ammonium iodide hình thành trong phản ứng trước khi được tái sử dụng.



Hình 2.38 Phản ứng Heck trong chất lỏng ion sử dụng xúc tác phức carbene của palladium

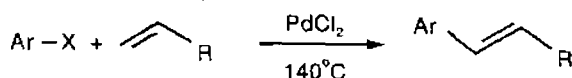
Tác giả Yokoyama cũng sử dụng dung môi 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate cho phản ứng Heck giữa các dẫn xuất của iodobenzene với acrylate ester (49). Tuy nhiên xúc tác sử dụng cho phản ứng này là palladium cố định trên chất mang silica gel, đã được điều chế bằng phương pháp trao đổi ion. Phản ứng xảy ra dễ dàng với sản phẩm duy nhất hình thành là alkyl (*E*)-cinnamate, trong đó xúc tác palladium cố định trên chất

mang silica gel lại có hoạt tính cao hơn xúc tác đồng thể tương ứng. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy trong quá trình phản ứng, một phần palladium bị hòa tan vào chất lỏng ion. Sau khoảng 1 h phản ứng, có đến gần 50% lượng palladium hòa tan vào dung môi, và lượng palladium hòa tan vào chất lỏng ion cao hơn đáng kể so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường là DMF. Sau khi phản ứng kết thúc và sản phẩm phản ứng được tách ra nhờ phương pháp trích ly, hỗn hợp xúc tác trong chất lỏng ion được thu hồi và tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà hiệu suất phản ứng hầu như vẫn không thay đổi.



Hình 2.39 Phản ứng Heck trong dung môi chất lỏng ion trên cơ sở guanidine

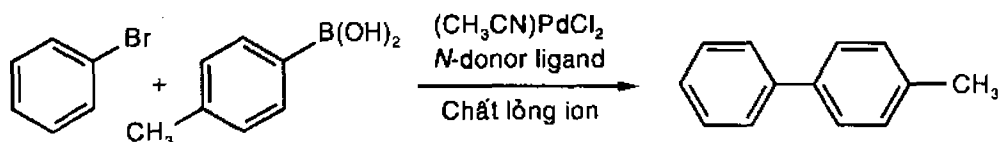
Ngoài các chất lỏng ion trên cơ sở muối imidazolium, các loại chất lỏng ion khác cũng được quan tâm nghiên cứu sử dụng làm dung môi cho phản ứng Heck. Tác giả Zhang đã tổng hợp chất lỏng ion họ muối gudanidinium dựa trên tương tác giữa guanidine và acetic acid hoặc HPF_6 , và sử dụng chất lỏng ion này làm dung môi cho phản ứng Heck giữa rất nhiều dẫn xuất của iodobenzene, bromobenzene hoặc chlorobenzene với styrene hoặc các acrylate ester (II.2.39) (50). Phản ứng được thực hiện ở 140°C với sự có mặt của xúc tác PdCl_2 hoặc $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Đặc biệt, khi sử dụng dung môi này, phản ứng Heck có thể xảy ra mà không cần phải có mặt một base như những trường hợp khác. Một số kết quả được giới thiệu ở bảng 2.8. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư được tách ra khỏi dung môi phản ứng bằng cách trích ly với hỗn hợp dung môi toluene / hexane (1:1). Sau đó, dung môi chất lỏng ion chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng ít nhất năm lần mà hoạt tính không giảm đáng kể. Các tác giả cho rằng chất lỏng ion gudanidinium đóng nhiều vai trò trong phản ứng, vừa là dung môi, vừa đóng vai trò base, và đồng thời cũng là ligand ổn định xúc tác palladium trong quá trình phản ứng.

Bảng 2.8 Kết quả phản ứng Heck trong dung môi chất lỏng ion trên cơ sở guanidine

STT	Aryl halide	R	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	C ₆ H ₅ I	Ph	0,25	99
2	C ₆ H ₅ I	CO ₂ Bu	0,25	100
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ I	Ph	0,5	96
4	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ I	CO ₂ Bu	0,5	98
5	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br	Ph	1	96
6	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ Br	CO ₂ Bu	1	98
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ Br	Ph	2	92
8	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ Br	CO ₂ Bu	2	93
9	<i>p</i> -(CHO)C ₆ H ₄ Br	Ph	0,25	99
10	<i>p</i> -(CHO)C ₆ H ₄ Br	CO ₂ Bu	0,25	100
11	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ Br	Ph	0,25	99
12	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ Br	CO ₂ Bu	0,25	100
13	3-Br-Pyridine	Ph	0,5	98
14	3-Br-Pyridine	CO ₂ Bu	0,5	99
15	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ Cl	Ph	1,0	95
16	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ Cl	CO ₂ Bu	1,0	96
17	<i>p</i> -(CHO)C ₆ H ₄ Cl	Ph	1,0	94
18	<i>p</i> -(CHO)C ₆ H ₄ Cl	CO ₂ Bu	1,0	97
19	C ₆ H ₅ Cl	Ph	5,0	10
20	C ₆ H ₅ Cl	CO ₂ Bu	5,0	12

Một phản ứng ghép đôi carbon-carbon khác đã và đang được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng Suzuki, với sản phẩm hình thành là các dẫn xuất của biphenyl. Tác giả Welton đã thực hiện phản ứng Suzuki trong các chất lỏng ion họ imidazolium tetrafluoroborate, với xúc tác phức (CH₃CN)PdCl₂ và có mặt các ligand cũng là dẫn xuất của imidazole (H.2.40) (51). Kết quả thực nghiệm cho thấy cấu trúc của ligand họ imidazole có ảnh hưởng lớn đến kết quả của phản ứng. Ví dụ với các ligand là imidazole, 2-methylimidazole, 2-phenylimidazole thì phản ứng hầu như không xảy ra. Trong trường hợp ligand là 1-methylbenzimidazole thì phản ứng đạt hiệu suất 88% trong cùng điều kiện. Phản ứng trong chất lỏng

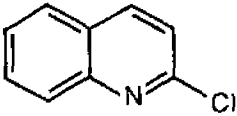
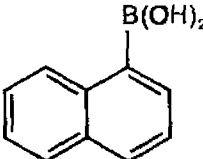
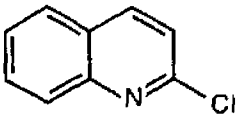
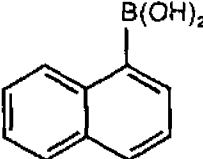
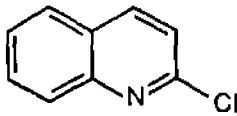
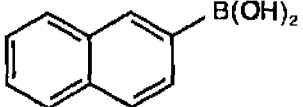
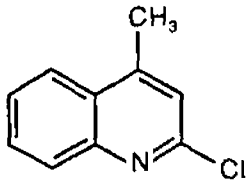
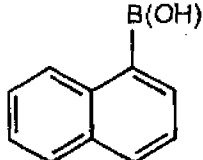
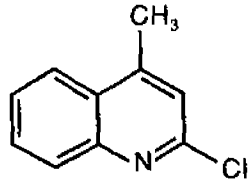
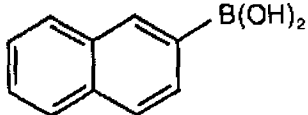
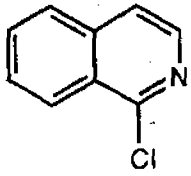
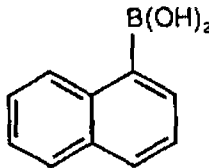
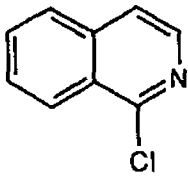
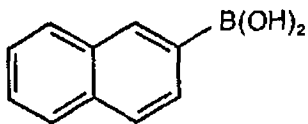
ion còn được so sánh với trường hợp các dung môi hữu cơ thông thường khác như toluene, dioxane, THF ... Hoạt tính xúc tác trong các dung môi này cao hơn trường hợp chất lỏng ion. Tuy nhiên, chỉ riêng với trường hợp phản ứng trong chất lỏng ion thì xúc tác mới có khả năng thu hồi và tái sử dụng được. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được tách ra bằng cách trích ly với hexane. Chất lỏng ion chứa xúc tác được rửa nhiều lần bằng nước, sấy khô và tái sử dụng lại năm lần mà hoạt tính không thay đổi đáng kể.



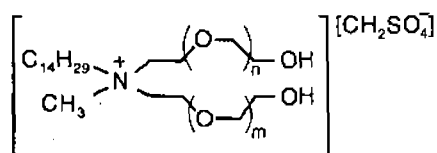
Hình 2.40 Phản ứng Suzuki giữa bromobenzene và tolylboronic acid thực hiện trong chất lỏng ion

Tác giả Sun sử dụng các chất lỏng ion 1-butyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate và 1-ethyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate làm dung môi cho phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất của naphthalene boronic acid với một số dẫn xuất chloride của quinoline (bảng 2.9) (52). Các phản ứng Suzuki của các hợp chất dị vòng này khi thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường đều cho nhiều sản phẩm phụ từ các phản ứng tự ghép đôi. Nếu thực hiện phản ứng trong các dung môi chất lỏng ion họ imidazolium, phản ứng phụ hầu như không xảy ra và thường chỉ thu được một sản phẩm duy nhất. Điều này chứng tỏ phản ứng trong chất lỏng ion thuộc loại phản ứng sạch hơn trong trường hợp này. Thường thì phản ứng của các dẫn xuất chloride cho hiệu suất thấp, và phản ứng đòi hỏi một số điều kiện khắc nghiệt. Tuy nhiên hầu hết các phản ứng thực hiện trong nghiên cứu này cho hiệu suất khá tốt. Một kết quả đặc biệt khác cũng được ghi nhận trong nghiên cứu này. Thông thường, khi tăng kích thước gốc alkyl trong cấu trúc cation của chất lỏng ion, hiệu suất phản ứng Suzuki tăng lên (53). Tuy nhiên, trong trường hợp ở đây, phản ứng trong dung môi là 1-ethyl-3-methyl-imidazolium tetrafluoroborate lại cho kết quả tốt hơn. Sau khi tách sản phẩm, chất lỏng ion cũng có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần. Tuy nhiên trong trường hợp này, cần phải bổ sung thêm xúc tác palladium vì hoạt tính xúc tác giảm sau mỗi lần sử dụng.

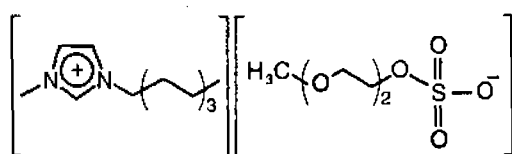
Bảng 2.9 Hiệu suất phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất của naphthalene boronic acid với một số dẫn xuất chloride của quinoline thực hiện trong dung môi là chất lỏng ion

STT	Tác chất	Boronic acid	Hiệu suất (%)
1			75
2			79
3			43
4			81
5			61
6			80
7			52

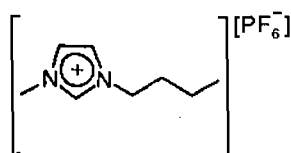
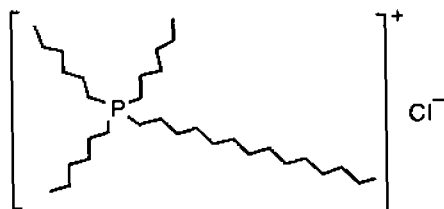
Tác giả Gomez đã điều chế xúc tác palladium dạng nano trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate và sử dụng hệ dung môi - xúc tác này trong phản ứng Suzuki giữa bromobenzene và phenylboronic acid (54). Xúc tác nano được điều chế từ các phức như $[PdCl_2(cod)]$ hoặc $[Pd_2(dba)_2 \cdot CHCl_3]$, hòa tan trong chất lỏng ion tương ứng. Thực hiện phản ứng khử bằng hydrogen sẽ hình thành các xúc tác palladium dạng nano có kích thước hạt vào khoảng 6 - 8 nm. Với hàm lượng xúc tác 0.25 mmol%, phản ứng ở 100 °C sau thời gian 1 h cho hiệu suất khoảng 92% cho trường hợp tác chất bromobenzene. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng và tác chất dư được tách ra bằng phương pháp trích ly. Hỗn hợp dung môi - xúc tác được thu hồi và tái sử dụng bảy lần mà hoạt tính hầu như không thay đổi đáng kể. Cần lưu ý là trong điều kiện thực hiện phản ứng như vậy, nếu sử dụng phức $[PdCl_2(cod)]$ hoặc palladium kim loại dạng bột làm xúc tác thì phản ứng Suzuki hầu như không xảy ra. Điều đó chứng tỏ điều chế palladium ở dạng hạt nano là cần thiết cho trường hợp này.



ECOENG 500, FW = 546



ECOENGs 48M, FW = 395

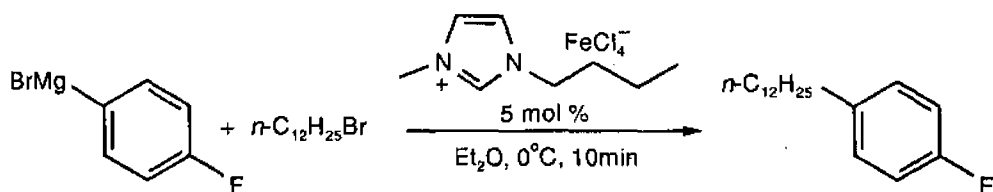
B_{MIM}PF₆, FW = 219

CYPHOS 101, FW = 519

Hình 2.41 Một số chất lỏng ion được tác giả Livingston sử dụng để so sánh với các dung môi hữu cơ thông thường trong phản ứng Suzuki

Một nghiên cứu của tác giả Livingston đã được thực hiện nhằm so sánh hiệu quả của một số chất lỏng ion so với các dung môi hữu cơ thông thường trong phản ứng Suzuki giữa 4-bromoacetophenone and phenylboronic acid (55). Các phản ứng được thực hiện ở 70°C với hàm lượng xúc tác 0,05 mol% palladium ở dạng phức $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ trong các dung môi tương ứng. Các dung môi được sử dụng cho so sánh này là ethyl acetate, dioxane, cocosalkyl pentaethoxy methyl ammonium methosulfate, tetradecyltriethylphosphonium chloride, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate và 1-methyl-3-octylimidazolium diethyleneglycolmonomethylethersulfate (H.2.41). Trong

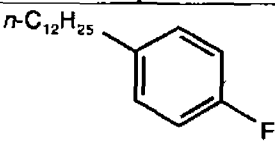
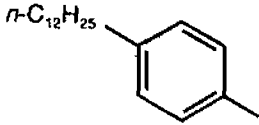
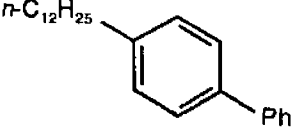
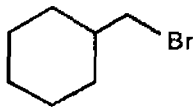
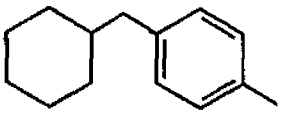
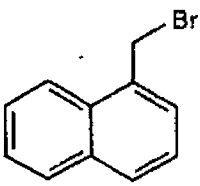
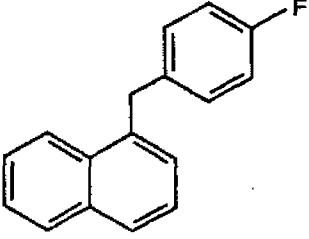
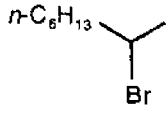
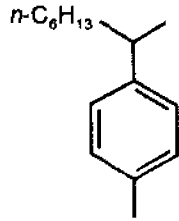
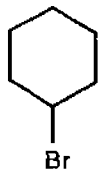
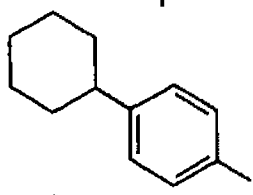
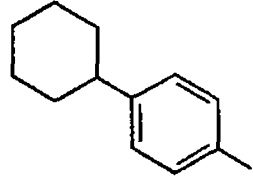
cùng một điều kiện phản ứng, các phản ứng Suzuki thực hiện trong chất lỏng ion có hiệu suất vào khoảng 43 - 48%, trong khi phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường cho hiệu suất đạt 74 - 78%. Tuy nhiên, chất lỏng ion có khả năng ổn định xúc tác, cũng như có khả năng thu hồi và tái sử dụng cùng với xúc tác. Sử dụng hỗn hợp chất lỏng ion và dung môi dioxane đã cho kết quả tốt vì tận dụng được những ưu điểm của chất lỏng ion là ổn định xúc tác, và ưu điểm của dung môi hữu cơ thông thường là độ nhớt thấp.



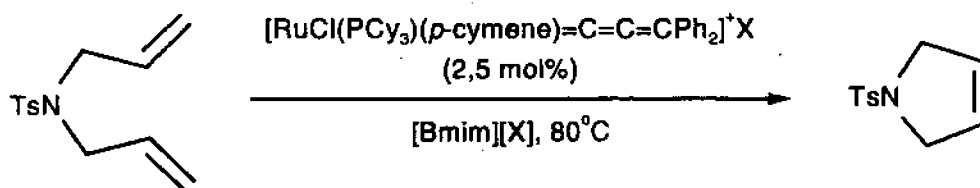
Hình 2.42 Phản ứng ghép đôi carbon-carbon của hợp chất Grignard với dẫn xuất bromide trong chất lỏng ion

Các phản ứng ghép đôi carbon-carbon của hợp chất Grignard thực hiện trong chất lỏng ion cũng được quan tâm nghiên cứu trong thời gian gần đây. Tác giả Gaertner đã sử dụng chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium làm dung môi cho phản ứng ghép đôi của 4-fluorophenylmagnesium bromide với dodecyl bromide (H.2.42) (56). Xúc tác được sử dụng cho phản ứng này là muối FeCl₃, trong chất lỏng ion sẽ thực hiện phản ứng trao đổi anion để hình thành dạng [bmim]⁺FeCl₄⁻. Có thể điều chế chất lỏng ion [bmim]⁺FeCl₄⁻ trước hoặc ngay trong quá trình phản ứng nếu sử dụng điều kiện thích hợp. Phản ứng xảy ra nhanh chỉ trong vòng khoảng 10 phút, hình thành sản phẩm chính với hiệu suất 86%. Một ít sản phẩm phụ được hình thành do phản ứng khử Br từ dodecyl bromide. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách trích ly với diethyl ether. Chất lỏng ion chứa sắt được thu hồi và tái sử dụng bốn lần. Tuy nhiên, hoạt tính của hệ xúc tác – dung môi giảm dần, với hiệu suất phản ứng chỉ còn 76% ở lần tái sử dụng thứ tư. Nguyên nhân của điều này được giải thích do trong quá trình trích ly, sắt bị mất từ từ vào pha ether. Hệ chất lỏng ion chứa sắt này còn được sử dụng cho nhiều phản ứng ghép đôi của các hợp chất Grignard và dẫn xuất bromide khác nhau, và hầu hết các trường hợp phản ứng cho kết quả tốt (bảng 2.10).

Bảng 2.10 Kết quả phản ứng ghép đôi của hợp chất Grignard và dẫn xuất bromide trong chất lỏng ion

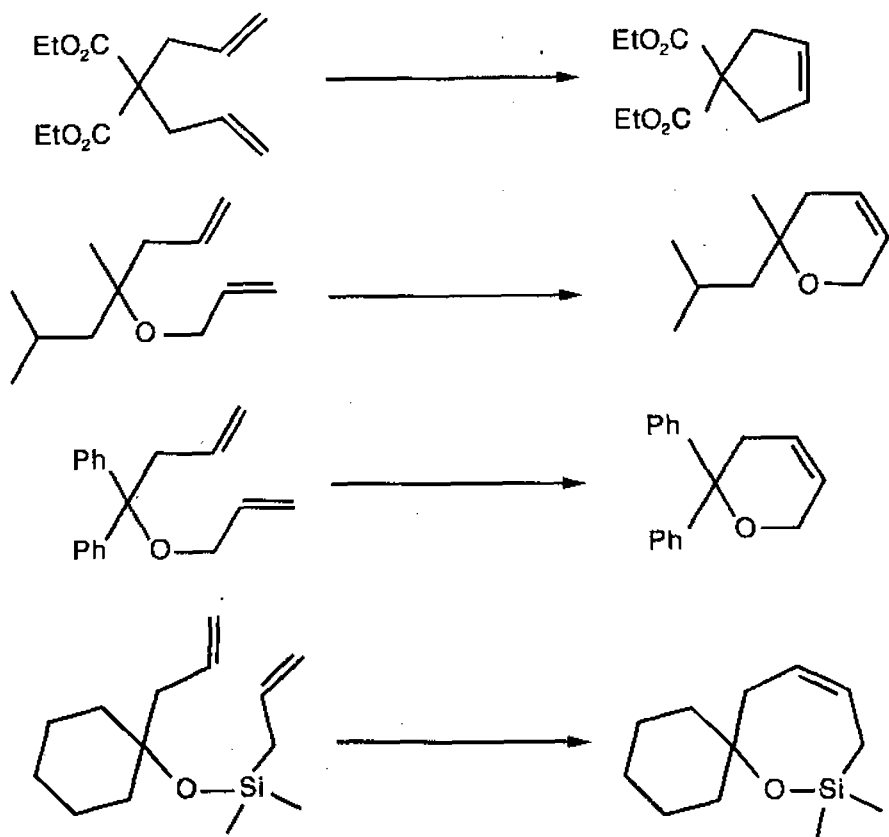
STT	RX	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$		86
2	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$		73
3	$n\text{-C}_{12}\text{H}_{25}\text{Br}$		60
4			64
5			60
6			84
7			89
8			79

Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon khác ngày nay đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu là các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon từ các alkene (*olefin metathesis*). Trong đó, các quá trình này được chia thành ba nhóm: phản ứng metathesis đóng vòng (*ring closing metathesis* - RCM), phản ứng metathesis mở vòng (*ring opening metathesis* - ROM) và phản ứng metathesis chéo (*cross metathesis* - CM). Tác giả Dixneuf đã nghiên cứu thực hiện phản ứng metathesis đóng vòng (RCM) của dẫn xuất diallyltosylamide sử dụng xúc tác phức ruthenium thực hiện trong chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium ([bmim][X]) với các anion khác nhau (H.2.43) (57).



Hình 2.43 Phản ứng hình thành liên kết carbon RCM của dẫn xuất diallyltosylamide trong chất lỏng ion

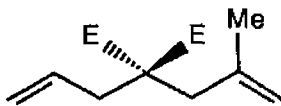
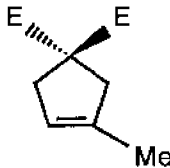
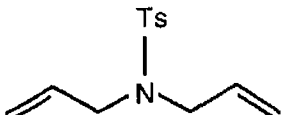
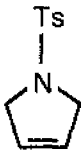
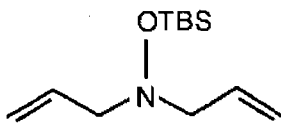
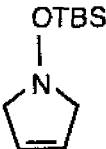
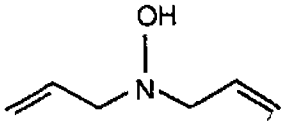
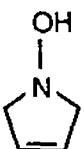
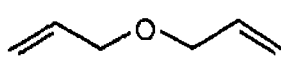
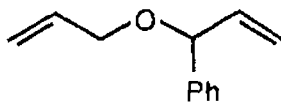
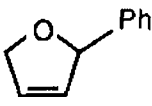
Phản ứng xảy ra ở 80°C, hình thành sản phẩm chính là *N*-tosyldihydropyrrole với độ chuyển hóa tổng cộng dao động từ 23% đến 100%, tùy thuộc vào cấu trúc chất lỏng ion sử dụng. Ví dụ với dung môi là chất lỏng ion [bmim][PF₆] độ chuyển hóa tổng cộng là 65%, trong khi với trường hợp chất lỏng ion [bmim][TfO] độ chuyển hóa đạt 100% trong cùng điều kiện. Ngoài ra, các sản phẩm phụ do quá trình đồng phân hóa và đồng phân hóa đóng vòng cũng xảy ra với tỷ lệ phụ thuộc vào dung môi sử dụng. Sau khi phản ứng kết thúc, có thể thu hồi và tái sử dụng chất lỏng ion chứa xúc tác cho phản ứng tiếp theo. Tuy nhiên, sau hai lần sử dụng thì hoạt tính xúc tác giảm mạnh. Lần tái sử dụng chất lỏng ion [bmim][TfO] đầu tiên cho độ chuyển hóa còn 86%, tuy nhiên lần tái sử dụng thứ hai chỉ còn 33%. Cần phải bổ sung thêm xúc tác sau mỗi lần sử dụng để độ chuyển hóa đạt yêu cầu. Sử dụng phương pháp này, có thể thực hiện được phản ứng metathesis đóng vòng của nhiều dẫn xuất diallyl khác nhau trong chất lỏng ion với độ chuyển hóa đạt khoảng 90% (H.2.44).



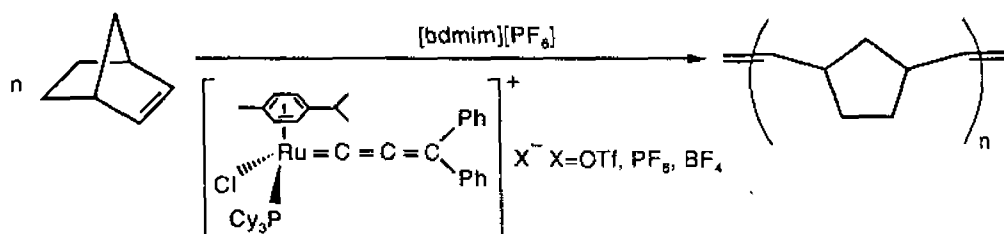
Hình 2.44 Các phản ứng RCM được tác giả Dixneuf thực hiện trong chất lỏng ion

Cũng nghiên cứu về việc thực hiện phản ứng đóng vòng metathesis (RCM) trong chất lỏng ion, tác giả Kiddle đã sử dụng 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate làm dung môi cho phản ứng (bảng 2.11) (58). Xúc tác sử dụng cho các phản ứng này vẫn là các xúc tác phức ruthenium do tác giả Grubbs tìm ra và phát triển thành các thế hệ xúc tác mới và hiệu quả. Các phản ứng RCM này được thực hiện trong điều kiện gia nhiệt thông thường và cả điều kiện có sự hỗ trợ của vi sóng. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt rất lớn, trong đó hầu hết các trường hợp phản ứng trong điều kiện vi sóng đều cho hiệu suất đạt 100%. Với điều kiện phản ứng tương tự, nếu sử dụng phương pháp gia nhiệt thông thường thì hiệu suất phản ứng trường hợp cao nhất cũng chỉ đạt 12%. Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng dung môi chất lỏng ion chưa được nghiên cứu chi tiết ở đây.

Bảng 2.11 Kết quả phản ứng RCM thực hiện trong chất lỏng ion theo phương pháp gia nhiệt thông thường và phương pháp có hỗ trợ của vi sóng (E: CO₂Et)

STT	Tác chất	Sản phẩm	Độ chuyển hóa (%) có sử dụng vi sóng	Độ chuyển hóa (%) không sử dụng vi sóng
1			100	3
2			100	0
3			100	0
4			100	12
5			55	0
6			0	2
7			100	4

Nhóm nghiên cứu của tác giả Dixneuf sau đó tiếp tục nghiên cứu các phản ứng metathesis thực hiện trong chất lỏng ion. Trong đó phản ứng polymer hóa norbornene theo kiểu mở vòng metathesis (*ring-opening metathesis polymerization*: ROMP) được lựa chọn để nghiên cứu (H.2.45) (59). Chất lỏng ion được sử dụng trong trường hợp này là 1-butyl-2,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate, kết hợp với các xúc tác phức ruthenium họ allenylidene. Kết quả thực nghiệm cho thấy hệ hai pha kết hợp giữa chất lỏng ion nói trên và toluene cho kết quả tốt nhất. Dung môi chất lỏng ion này được thu hồi và tái sử dụng khoảng sáu lần mà trọng lượng phân tử trung bình cũng như độ phân bố trọng lượng phân tử của sản phẩm polymer vẫn không thay đổi so với trường hợp sử dụng dung môi mới. Tuy nhiên sau mỗi lần sử dụng, cần phải bổ sung xúc tác mới cho phản ứng để đạt hiệu suất mong muốn. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu còn cho thấy xúc tác phức ruthenium họ allenylidene hoạt động trong chất lỏng ion tốt hơn so với trường hợp xúc tác phức họ alkylidene.

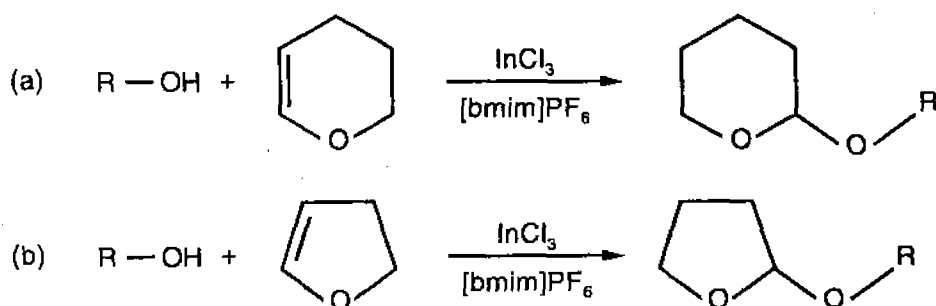


Hình 2.45 Phản ứng polymer hóa kiểu ROM thực hiện trong chất lỏng ion

2.4.2 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-dị tố tiêu biểu

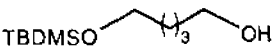
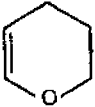
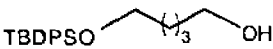
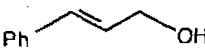
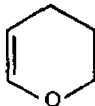
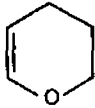
Một trong những phản ứng hình thành liên kết carbon-oxygen tiêu biểu được thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng tetrahydropyranyl hóa hoặc furanyl hóa các hợp chất alcohol. Tác giả Gnaneshwar đã sử dụng dung môi là chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate kết hợp với xúc tác InCl_3 cho các phản ứng này (H.2.46) (60). Đây là những phản ứng bảo vệ nhóm chức quan trọng trong tổng hợp hữu cơ, đặc biệt là các quá trình tổng hợp nhiều giai đoạn các hợp chất có cấu trúc phức tạp tương tự như các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên. Phản ứng giữa cinnamyl alcohol với 3,4-dihydro-2H-pyran trong chất lỏng ion sử dụng 5 mol% xúc tác InCl_3 ở nhiệt độ thường cho hiệu suất sản phẩm 92%. Tương tự như vậy, rất nhiều hợp chất alcohol có cấu trúc khác nhau chứa các liên kết đôi trong phân tử có thể được chuyển hóa thành các dẫn xuất ether tương ứng bằng quy trình tương tự (bảng 2.12). Điều kiện phản ứng rất êm dịu, đảm bảo các liên kết đôi trong phân tử không bị polymer hóa hoặc đồng phân hóa, cũng như có thể xảy ra khi có mặt các nhóm chức bảo vệ không bền với acid khác. Điều

này không thể đảm bảo được trong các điều kiện phản ứng thông thường trước đây. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được tách ra bằng cách trích ly với ether, và chất lỏng ion chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà không cần phải bổ sung xúc tác. Ví dụ phản ứng của cinnamyl alcohol với 3,4-dihydro-2H-pyran cho hiệu suất 92% ở lần sử dụng đầu tiên, 91%, 92%, 91% và 90% ở các lần sử dụng thứ hai - thứ năm.



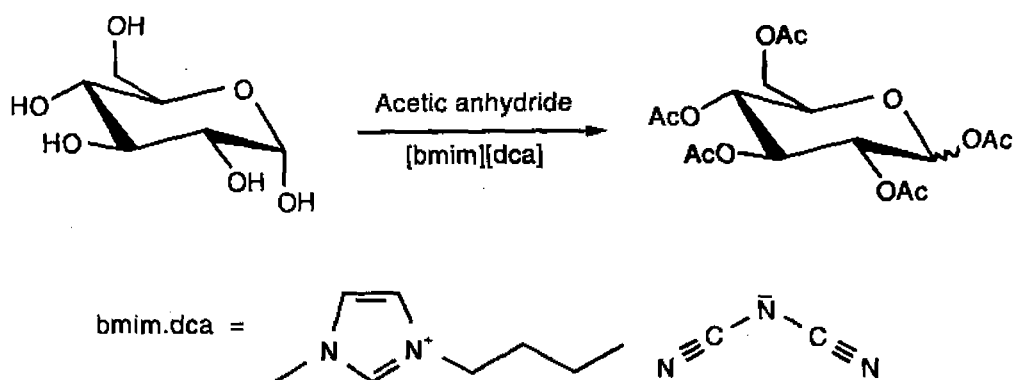
Hình 2.46 Phản ứng giữa hợp chất alcohol với 3,4-dihydropyran (a) hoặc 2,3-dihydrofuran (b) trong chất lỏng ion

Bảng 2.12 Một số phản ứng ứng giữa hợp chất alcohol với 3,4-dihydropyran hoặc 2,3-dihydrofuran thực hiện trong chất lỏng ion

ZSTT	Alcohol	Enol ether	5% InCl_3 – $[\text{bmim}]\text{PF}_6$	
			Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1			3,0	90
2			4,5	87
3			3,5	92
4			4,0	90

5			3,5	91
6			4,0	82
7			5,0	90
8			4,0	88
9			4,5	85
10			4,0	91
11			4,5	90
12			5,0	87
13			4,0	85
14			3,0	87
15			6,0	85
16			3,5	81
17			5,5	89

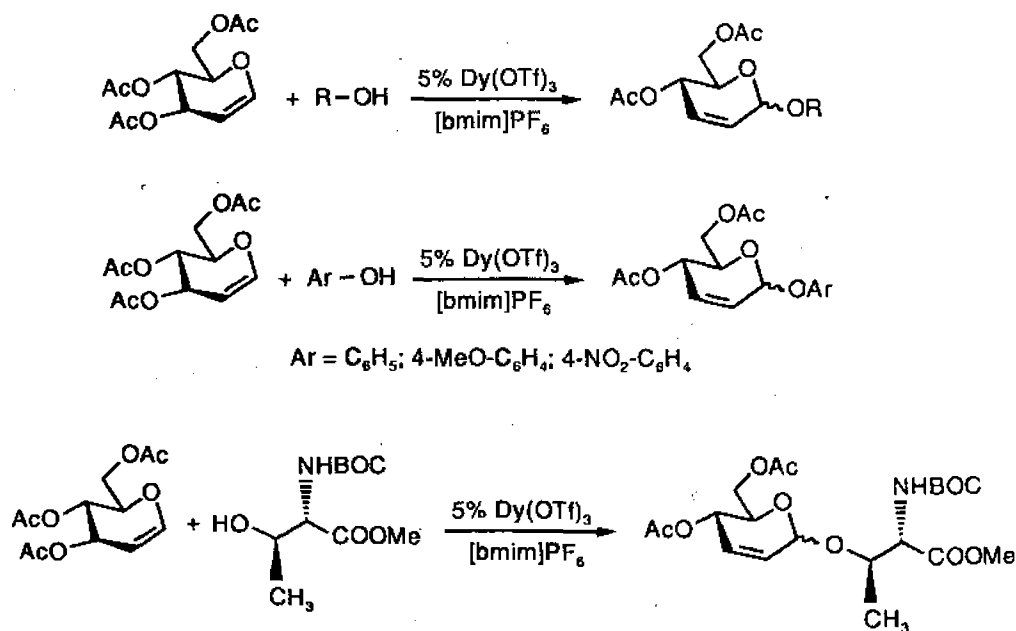
Một loại phản ứng khác hình thành liên kết carbon-oxygen được thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng *O*-acetyl hóa các hợp chất carbohydrate. Phản ứng này được sử dụng nhiều trong hóa học các hợp chất carbohydrate để bảo vệ nhóm chức, hoặc sử dụng trong quá trình phân lập và nhận danh một số loại đường. Thông thường phản ứng này được thực hiện trong các dung môi hữu cơ truyền thống, và cần phải sử dụng thêm xúc tác như Lewis hay Bronsted acid, các loại xúc tác trên chất mang zeolite... Tác giả Itzstein đã thực hiện phản ứng *O*-acetyl hóa các hợp chất carbohydrate một cách xanh và sạch hơn, bằng cách thực hiện phản ứng trong dung môi là chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium dicyanamide (H.2.47) (61). Đặc biệt, phản ứng *O*-acetyl hóa thực hiện trong chất lỏng ion này không cần sử dụng thêm xúc tác như những trường hợp khác. Chất lỏng ion ở đây không những đóng vai trò là dung môi mà còn là xúc tác cho quá trình phản ứng. Các hợp chất đường glucose tham gia phản ứng trong điều kiện êm dịu với hiệu suất trên 90%. Cũng tương tự như những trường hợp khác, chất lỏng ion ở đây có thể thu hồi và tái sử dụng, mặc dù chi tiết của quá trình này vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ.



Hình 2.47 Phản ứng *O*-acetyl hóa hợp chất carbohydrate trong chất lỏng ion

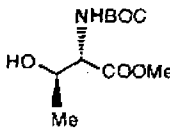
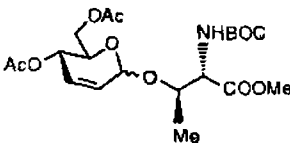
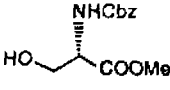
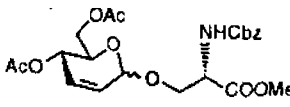
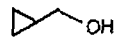
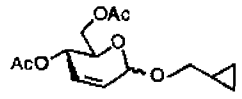
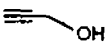
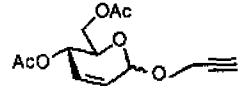
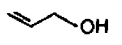
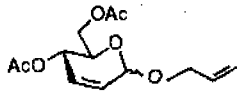
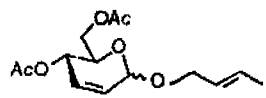
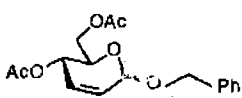
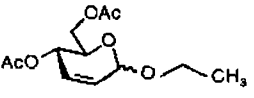
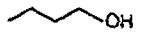
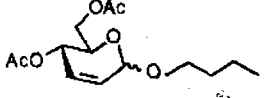
Cũng nghiên cứu về các phản ứng hình thành liên kết carbon-oxygen thực hiện trong chất lỏng ion, tác giả Reddy đã thực hiện phản ứng giữa hợp chất *D*-glycol với các hợp chất alcohol, phenol, hydroxyl α -amino acid với sự có mặt của 5 mol% dysprosium triflate cố định trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (H.2.48) (62). Phản ứng hình thành các dẫn xuất glycopyranoside với hiệu suất cao trên 80% trong điều kiện êm dịu ở nhiệt độ thường sau 2- 3 h phản ứng. Đây là những hợp chất trung gian có hoạt tính quang học sử dụng để tổng hợp

những hợp chất có hoạt tính sinh học có cấu trúc tương tự một số hợp chất từ thiên nhiên. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng được tách ra bằng cách trích ly với diethyl ether. Chất lỏng ion chứa xúc tác dysprosium triflate được thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo mà hiệu suất phản ứng vẫn không thay đổi so với trường hợp sử dụng dung môi và xúc tác mới. Bên cạnh đó, độ tinh khiết của sản phẩm vẫn không thay đổi trong suốt quá trình thu hồi và tái sử dụng dung môi chứa xúc tác. Phương pháp này được sử dụng để tổng hợp nhiều dẫn xuất *O*-glycopyranoside có cấu trúc khác nhau (bảng 2.13). Phản ứng vẫn xảy ra với hiệu suất cao tương tự trong các dung môi như acetonitrile hoặc dichloromethane, tuy nhiên hỗn hợp dung môi và xúc tác trong trường hợp này không thể thu hồi và tái sử dụng được. Cần lưu ý do chất lỏng ion có tính acid yếu, phản ứng vẫn xảy ra ngay khi không sử dụng xúc tác, tuy nhiên cần phải đun nóng hỗn hợp phản ứng lên khoảng trên 80 °C trong thời gian khoảng 5- 8 h.

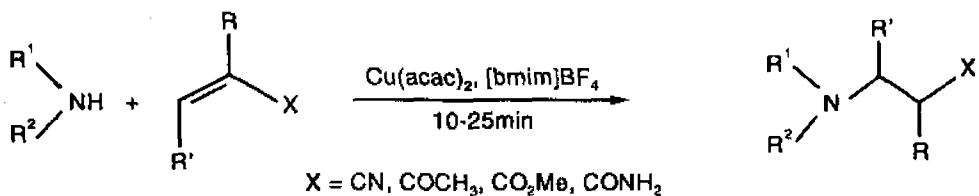


Hình 2.48 Phản ứng tổng hợp các dẫn xuất glycopyranoside trong chất lỏng ion

Bảng 2.13 Tổng hợp các dẫn xuất O-glycopyranoside từ các hợp chất D-glucal và alcohol thực hiện trong chất lỏng ion

STT	Alcohol	Enol ether	5% $\text{InCl}_3 - [\text{bmim}]\text{PF}_6^-$	
			Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1			3,0	85
2			4,0	80
3			1,5	95
4			1,5	93
5			1,5	91
6			2,0	87
7			3,5	85
8			2,5	88
9			2,0	86

10			2,0	90
11			1,5	89
12			0,5	95
13			2,0	85

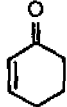
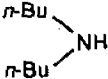
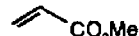
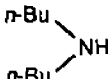
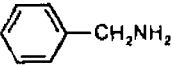
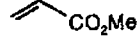


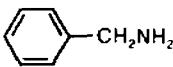
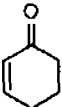
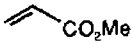
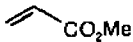
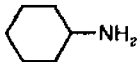
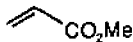
Hình 2.49 Phản ứng cộng hợp aza-Michael thực hiện trong chất lỏng ion

Bên cạnh các phản ứng hình thành liên kết carbon-oxygen, phản ứng hình thành liên kết carbon-nitrogen thực hiện trong chất lỏng ion cũng được quan tâm nghiên cứu. Trong đó, phản ứng cộng hợp aza-Michael thực hiện trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate để tổng hợp các hợp chất β -amino carbonyl có hoạt tính sinh học đã được tác giả Hussain nghiên cứu (H.2.49) (63). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xúc tác phức đồng (II) acetylacetonate ở nhiệt độ thường trong khoảng thời gian ngắn, khoảng 10 - 15 phút. Hầu hết các phản ứng được nghiên cứu đều cho hiệu suất cao trên 90%. Phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion còn được so sánh với các dung môi thông thường sử dụng cho phản ứng cộng hợp aza-Michael như acetonitrile, nước. Ví dụ với trường hợp phản ứng giữa piperidine và methyl acrylate sử dụng xúc tác phức đồng (II) acetylacetonate, phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion đạt hiệu suất 98% sau 10 phút ở nhiệt độ phòng. Phản ứng thực hiện trong acetonitrile hoặc trong nước cho hiệu suất lần lượt là 30% và 46% với cùng lượng xúc tác và cùng thời gian phản ứng. Cũng như những trường hợp khác, sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được tách ra bằng cách trích ly với

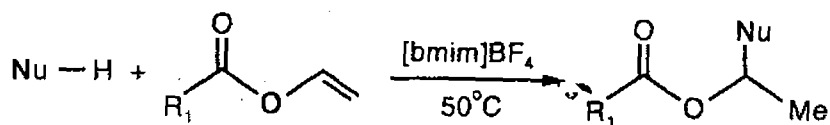
ether. Chất lỏng ion chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính thay đổi không đáng kể. Trong trường hợp phản ứng giữa piperidine và methyl acrylate nói trên, lần tái sử dụng thứ năm vẫn cho hiệu suất 97%. Sử dụng quy trình tương tự cho nhiều tác chất carbonyl bất bão hòa α,β và nitrile khác nhau, cũng có thể điều chế được nhiều sản phẩm tương ứng với hiệu suất cao hơn trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường (bảng 2.14).

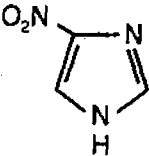
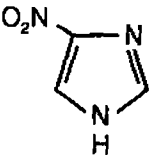
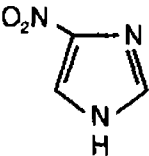
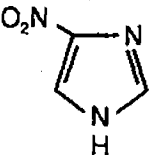
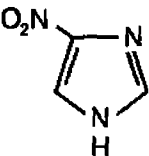
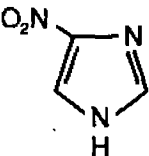
Bảng 2.14 Phản ứng cộng hợp aza-Michael của hợp chất carbonyl bất bão hòa α,β và nitrile trong chất lỏng ion sử dụng xúc tác phức đồng (II) acetylacetonate

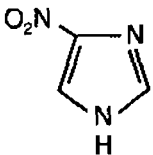
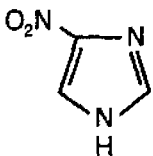
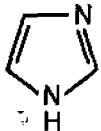
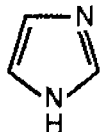
STT	Amine	Dẫn xuất alkene	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)
1			10	98
2			10	98
3			10	96
4			25	85
5			15	90
6			10	92
7			15	85

8			25	80
9			15	90
10			10	86
11			20	88
12			15	80

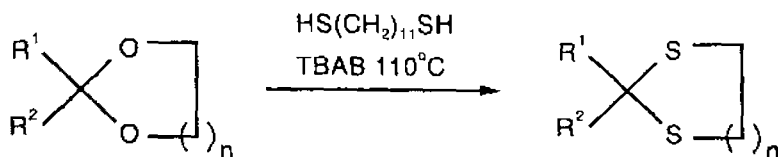
Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-nitrogen khác được thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng cộng hợp kiểu aza-Markovnikov. Các phản ứng cộng hợp Markovnikov là phương pháp hiệu quả để hình thành liên kết carbon-carbon, carbon-nitrogen và carbon-sulfur (lưu huỳnh), được ứng dụng rộng rãi trong các quá trình tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học. Tác giả Lin đã sử dụng chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate làm dung môi cho phản ứng cộng hợp aza-Markovnikov của các hợp chất dị vòng chứa nitrogen và các hợp chất vinyl ester (bảng 2.15) (64). Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong khoảng thời gian từ 12 -72 h, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất tham gia phản ứng. Hầu hết các phản ứng được nghiên cứu ở đây đều cho hiệu suất trên 90%, có trường hợp hiệu suất đạt 98%. Khả năng thu hồi và tái sử dụng chất lỏng ion được nghiên cứu với trường hợp phản ứng giữa imidazole và vinyl acetate ở 50°C trong thời gian 24 h. Chất lỏng ion có khả năng thu hồi và tái sử dụng năm lần mà hiệu suất của phản ứng vẫn giữ nguyên so với trường hợp dung môi mới.

Bảng 2.15 Phản ứng cộng hợp aza-Markovnikov của các hợp chất dị vòng chứa nitrogen và các hợp chất vinyl ester

STT	Nu-H	R ₁	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1		CH ₃	12	98
2		CH ₃ (CH ₂) ₂	48	90
3		(CH ₃) ₂ CH	48	86
4		CH ₃ (CH ₂) ₃	72	91
5		CH ₃ (CH ₂) ₆	72	89
6		CH ₂ =CHOOC(CH ₂) ₂	36	93

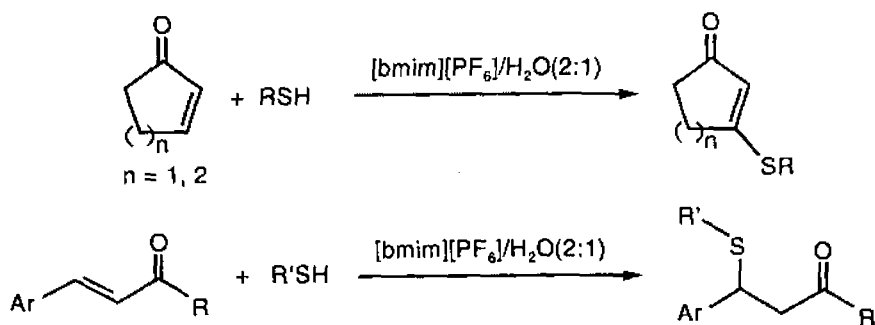
7		$\text{CH}_2=\text{CHOOC}(\text{CH}_2)_4$	60	94
8		Ph	48	92
9		CH_3	24	97
10		$\text{CH}_2=\text{CHOOC}(\text{CH}_2)_2$	48	93

Ngoài các phản ứng hình thành liên kết carbon-oxygen hay carbon-nitrogen nói trên, các phản ứng hình thành liên kết carbon-sulfur (lưu huỳnh) hoặc carbon-phosphor thực hiện trong chất lỏng ion cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Ranu đã thực hiện phản ứng trao đổi thioacetal (*transthioacetalization*) của các dẫn xuất acetal với sự có mặt của chất lỏng ion tetrabutylammonium bromide (TBAB) ở nhiệt độ 110 °C (H.2.50) (65). Các phản ứng chuyển hóa từ hợp chất *O,O*-acetal thành *S,S*-acetal trước đây thường được thực hiện trong dung môi dichloromethane, với sự có mặt của các xúc tác Lewis acid như MgBr_2 , TeCl_4 ... Trong nghiên cứu này, tác giả chỉ sử dụng TBAB mà không sử dụng thêm dung môi hay xúc tác khác. Hầu hết các phản ứng được nghiên cứu xảy ra với hiệu suất trên dưới 80% trong thời gian phản ứng khoảng 1 h. Khi không có mặt TBAB hoặc sử dụng TBAB ở nhiệt độ thường, các sản phẩm phụ dạng polymer hình thành rất nhiều trong khi phản ứng trao đổi thioacetal hầu như không xảy ra. Mặc dù khả năng thu hồi và tái sử dụng TBAB ở đây chưa được nghiên cứu, phương pháp này có ưu điểm không sử dụng dung môi hữu cơ độc hại và không cần phải sử dụng thêm xúc tác Lewis acid. Bên cạnh đó, phản ứng cũng sạch hơn do ít sản phẩm phụ hơn so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường.



Hình 2.50 Phản ứng trao đổi thioacetal (transthioacetalization) của các dẫn xuất acetal với sự có mặt của chất lỏng ion

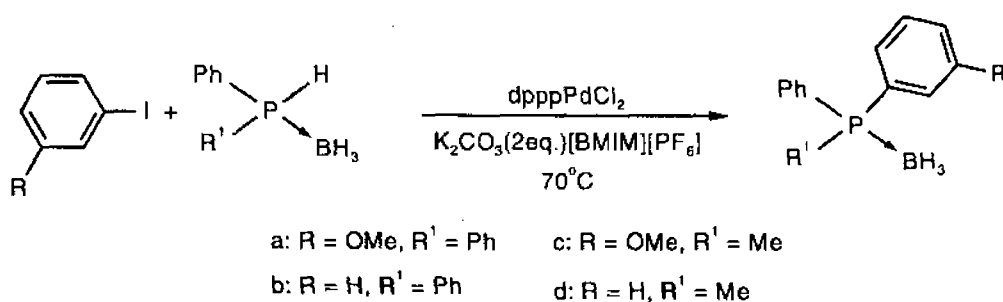
Phản ứng cộng hợp liên hợp các tác nhân ái nhân vào các dẫn xuất alkene thiếu điện tử có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ. Trong đó, phản ứng cộng hợp của các tác nhân ái nhân họ thiol có ý nghĩa lớn do sản phẩm của các quá trình này có khả năng có hoạt tính sinh học. Tác giả Baishya đã thực hiện phản ứng cộng hợp của các hợp chất ketone bất bão hòa dạng α,β với các hợp chất thiol trong hệ dung môi chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate/ nước (tỷ lệ 2:1) mà không cần phải sử dụng thêm bất cứ xúc tác acid nào (H.2.51) (66). Phản ứng hình thành sản phẩm cộng Michael với hiệu suất cao, và kết quả thực nghiệm cho thấy tốc độ phản ứng được tăng cường khi thực hiện trong chất lỏng ion so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Bên cạnh đó, việc sử dụng chất lỏng ion làm cho phản ứng có thể xảy ra mà không cần sử dụng thêm xúc tác acid hay base như trước đây. Chất lỏng ion sử dụng cho phản ứng này có thể thu hồi và tái sử dụng bốn lần mà hiệu suất của phản ứng nói trên hầu như không thay đổi so với trường hợp sử dụng dung môi mới.



Hình 2.51 Phản ứng cộng hợp của các hợp chất ketone bất bão hòa dạng α,β với các hợp chất thiol trong hệ dung môi chất lỏng ion / nước

Tác giả Gaumont đã nghiên cứu sử dụng chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate làm dung môi cho phản ứng hình thành liên kết carbon-phosphor giữa một hợp chất phosphine-borane và một

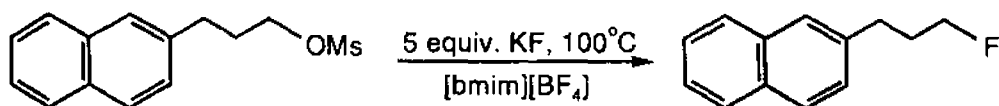
dẫn xuất của iodobenzene (H.2.52) (67). Sản phẩm của các phản ứng này là những ligand không thể thiếu của các quá trình phản ứng sử dụng hợp chất cơ kim. Các quá trình sử dụng trước đây để tổng hợp ra những ligand họ phosphine này thường không hiệu quả dưới góc độ hóa học xanh, do không sử dụng xúc tác, hoặc không thể thu hồi và tái sử dụng xúc tác, hoặc việc tách và tinh chế sản phẩm khó khăn phức tạp. Các phản ứng được nghiên cứu ở đây cho hiệu suất khoảng 78 - 82% ở nhiệt độ 70°C sau thời gian khoảng 17 h. Ba loại chất lỏng ion được sử dụng là 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate và 1-butyl-3-methylimidazolium chloride. Trong đó phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion hexafluorophosphate có hiệu quả nhất, với lượng sản phẩm phụ do nguyên liệu phosphine ban đầu bị thủy phân, oxy hóa ít nhất. Hai chất lỏng ion còn lại không hiệu quả cho phản ứng này, được tác giả giải thích do hàm lượng nước có mặt cao hơn trường hợp chất lỏng ion hexafluorophosphate. Một trong những ưu điểm của phương pháp này là việc tách và tinh chế sản phẩm dễ dàng hơn trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Bên cạnh đó, hệ xúc tác phức palladium chứa trong chất lỏng ion cũng được thu hồi và tái sử dụng sáu lần mà hoạt tính không giảm đáng kể.



Hình 2.52 Phản ứng ghép đôi C-P thực hiện trong chất lỏng ion

Một loại phản ứng rất khó thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường nhưng có khả năng thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng fluorine hóa theo thể ái nhân. Tác giả Chi đã thực hiện thành công phản ứng thể ái nhân giữa 2-(3-methanesulfonyloxypoxy)naphthalene và KF trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate (H.2.53) (68). Nếu thực hiện phản ứng này trong một dung môi hữu cơ thông thường là acetonitrile ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 24 h, phản ứng hầu như xảy ra không đáng kể. Trong khi đó, phản ứng này thực hiện trong chất lỏng ion xảy ra với tốc độ nhanh hơn đáng kể, sau thời gian phản ứng 1,5 h đạt hiệu suất 85% cũng ở nhiệt độ 100 °C. Trong đó, sản phẩm phụ là alkene tương

ứng hình thành với hiệu suất 10%. Đặc biệt, tác giả cũng phát hiện rằng thêm 5 phần nước (so với tác chất ban đầu) vào chất lỏng ion, hiệu suất thu sản phẩm chính đạt đến 92% và hầu như phản ứng không cho sản phẩm phụ. Tuy nhiên nếu sử dụng quá nhiều nước, phản ứng thủy phân hình thành hợp chất alcohol xảy ra, mặc dù sản phẩm thế fluorine vẫn là sản phẩm chính của phản ứng.



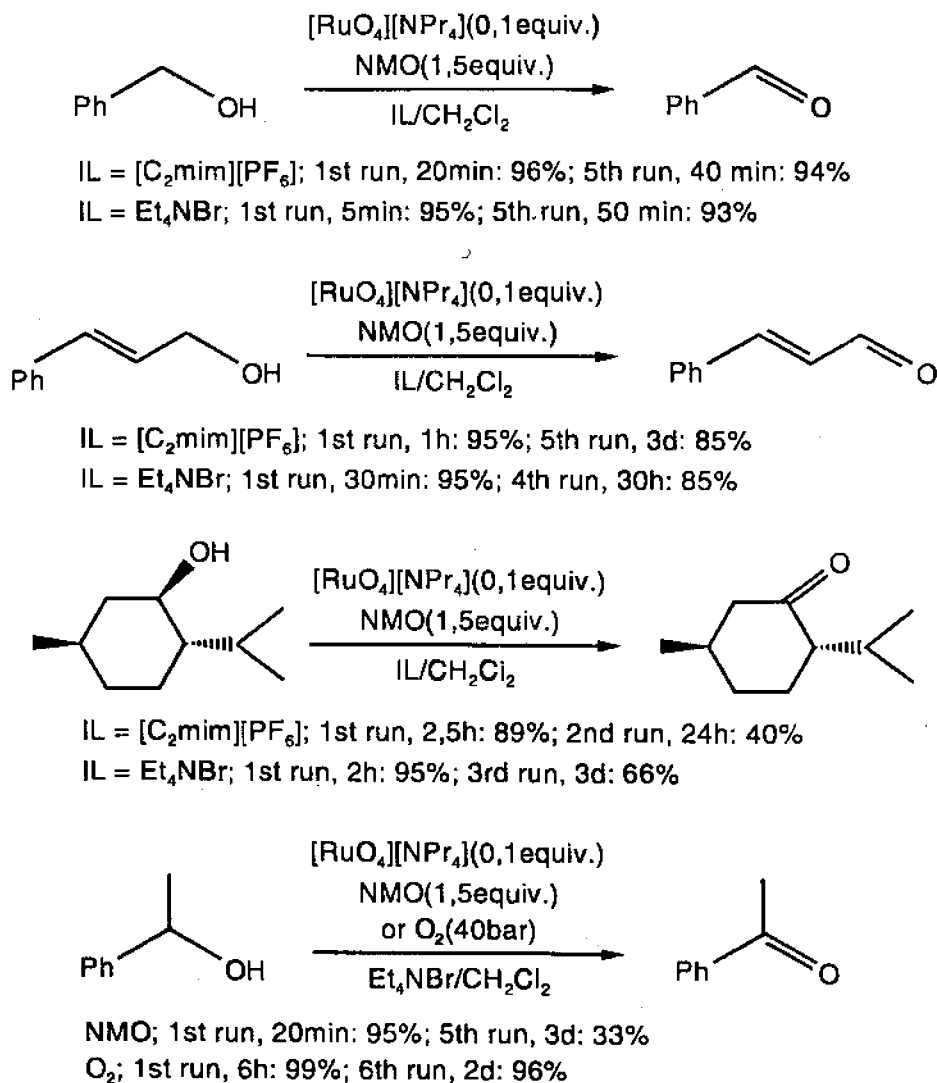
Hình 2.53 Phản ứng fluorine hóa thực hiện trong chất lỏng ion

2.4.3 Các phản ứng oxy hóa

Các phản ứng oxy hóa là một lĩnh vực quan trọng của ngành tổng hợp hữu cơ. Trước đây, các phản ứng này thường được thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường, kết hợp với các tác chất hoặc xúc tác trên cơ sở các kim loại nặng, trong đó các phương pháp sử dụng xúc tác ngày càng được phát triển. Việc nghiên cứu thay thế các dung môi hữu cơ thông thường bằng chất lỏng ion cũng được quan tâm trong những năm gần đây. Vào năm 2001, tác giả Ley đã công bố kết quả nghiên cứu sử dụng xúc tác phức tetra-*N*-propylammonium perruthenate (TPAP) cho phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol béo, allyl và benzyl, thực hiện trong hỗn hợp chất lỏng ion và dung môi hữu cơ thông thường. Chất lỏng ion sử dụng ở đây là 1-ethyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ([C₂mim][PF₆]), hoặc tetraethylammonium bromide (Et₄NBr), kết hợp với dichloromethane. Tác chất oxy hóa sử dụng cho phản ứng là *N*-methylmorpholine *N*-oxide (NMO), hoặc là khí oxygen ở áp suất cao. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm của phản ứng có thể tách ra dễ dàng bằng phương pháp gạn, và chất lỏng ion chứa xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần. Trong đó, khả năng thu hồi và tái sử dụng hỗn hợp chất lỏng ion và xúc tác phụ thuộc nhiều vào bản chất alcohol ban đầu, tác nhân oxy hóa và cả bản chất của chất lỏng ion (H.2.54) (69, 70).

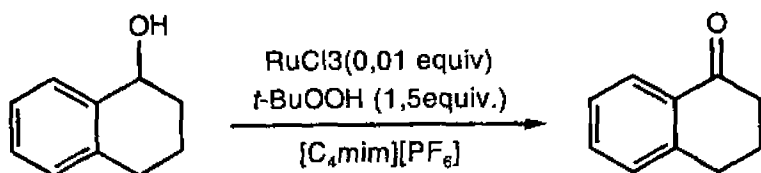
Phản ứng oxy hóa hợp chất alcohol sử dụng xúc tác TPAP với tác nhân oxy hóa là NMO cũng đồng thời được tác giả Welton nghiên cứu và công bố trong cùng thời gian (71). Trong đó, dung môi được sử dụng là 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate và không sử dụng thêm đồng dung môi như trường hợp nghiên cứu của tác giả Ley. Phản ứng xảy ra một cách hiệu quả trong đó các hợp chất alcohol bậc một chỉ bị oxy hóa thành hợp chất aldehyde tương ứng mà không chuyển hóa thành carboxylic acid. Đối với các alcohol béo không tan trong chất lỏng ion, phản ứng vẫn xảy ra

tốt dưới sự trợ giúp của sóng siêu âm (*sonication*). Tác giả Welton cũng nghiên cứu sử dụng oxygen thay cho NMO cho trường hợp oxy hóa các dẫn xuất của benzyl alcohol trong chất lỏng ion là $[\text{C}_4\text{mim}][\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]$. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ phản ứng oxy hóa tăng một cách đáng kể nếu sử dụng thêm đồng xúc tác CuCl , với hiệu suất có thể đạt đến 99%. Tuy nhiên, khả năng thu hồi và tái sử dụng hệ chất lỏng ion - xúc tác vẫn chưa được nghiên cứu chi tiết.



Hình 2.54 Phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol thực hiện trong hỗn hợp chất lỏng ion và dichloromethane

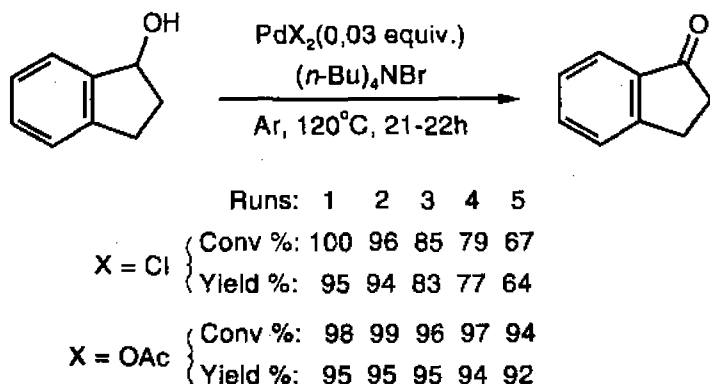
Thay vì sử dụng xúc tác Ru (IV), tác giả Jacobs đã sử dụng xúc tác Ru (II) và Ru (III) cho phản ứng oxy hóa alcohol trong một số chất lỏng ion khác nhau (72). Phản ứng đầu tiên được nghiên cứu là phản ứng oxy hóa 1-phenylethanol thành acetophenone trong chất lỏng ion ở 80 °C với tác nhân oxy hóa là oxygen và thời gian phản ứng là 5 h. Kết quả nghiên cứu cho thấy với các chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate hoặc hexafluorophosphate, nếu sử dụng xúc tác RuCl_3 hoặc $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ thì phản ứng hầu như không xảy ra đáng kể. Thay dung môi bằng 1-butyl-3-methylimidazolium chloride với cùng điều kiện cũng chỉ cho hiệu suất phản ứng khoảng 15 – 17%. Tuy nhiên, phản ứng thực hiện trong dung môi là tetramethylammonium hydroxide hoặc Aliquat 336 (*methyltriocetylammmonium chloride*) cho hiệu suất cao hơn một cách đáng kể, đạt 99% nếu sử dụng xúc tác phức $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$. Trong đó, phản ứng thực hiện trong Aliquat 336 cho hiệu suất cao hơn. Có thể thay thế oxygen bằng không khí để làm tác nhân oxy hóa. Tuy nhiên, trong trường hợp này, xúc tác trong chất lỏng ion bị mất hoạt tính nhanh trong quá trình thu hồi và tái sử dụng. Tương tự như vậy, tác giả Tang thực hiện phản ứng oxy hóa 1-tetralol thành 1-tetralone bằng xúc tác RuCl_3 trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ở nhiệt độ thường (H.2.55). Với tác nhân oxy hóa là *tert*-butyl peroxide, phản ứng cho hiệu suất 92%, cao hơn trường hợp sử dụng tác nhân hydrogen peroxide (70).



Hình 2.55 Phản ứng oxy hóa 1-tetralol thành 1-tetralone trong chất lỏng ion

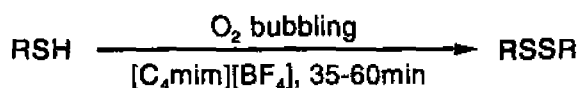
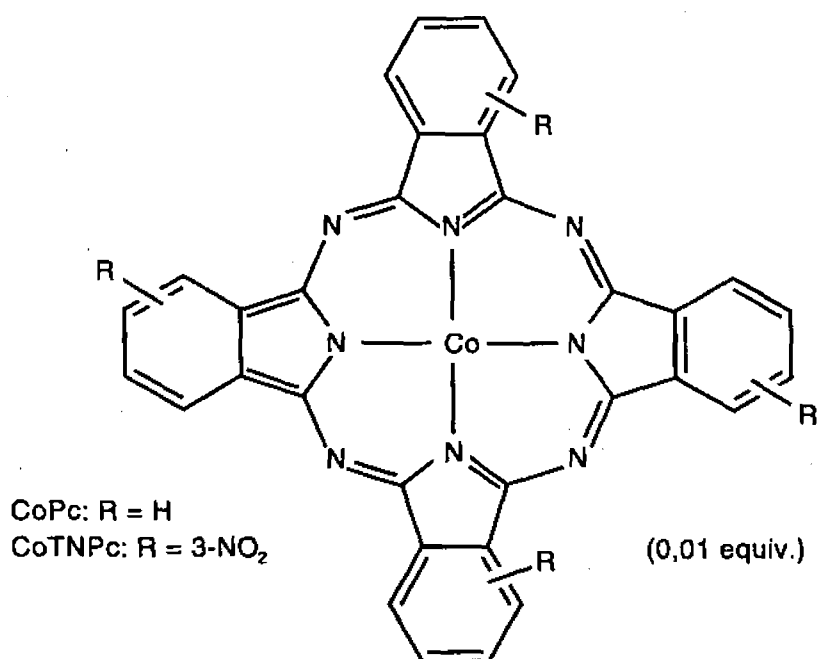
Ngoài việc sử dụng xúc tác ruthenium, các phản ứng oxy hóa hợp chất alcohol thực hiện trong chất lỏng ion với xúc tác palladium cũng được quan tâm nghiên cứu. Tác giả Muzart đã thực hiện phản ứng oxy hóa hợp chất benzylic alcohol bậc hai trong chất lỏng ion tetrabutylammonium bromide với xúc tác PdCl_2 (H.2.56) (73). Phản ứng được thực hiện trong điều kiện khí trơ argon và đặc biệt không cần sử dụng các tác nhân oxy hóa khác như trường hợp xúc tác ruthenium nói trên. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 22 - 24 h, với hiệu suất đạt được 95%. Sau khi phản ứng kết thúc, chất lỏng ion chứa xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng

năm lần, trong đó xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ có hiệu quả hơn xúc tác PdCl_2 với hiệu suất phản ứng vẫn đạt 92% cho lần sử dụng thứ năm. Trong khi đó, phản ứng sử dụng xúc tác PdCl_2 trong cùng điều kiện chỉ cho hiệu suất 64% ở lần sử dụng thứ năm. Một số giả thiết cho rằng trong trường hợp này, xúc tác thật sự của phản ứng là palladium dạng hạt nano, được hình thành từ muối palladium trong chất lỏng ion ở nhiệt độ phản ứng.



Hình 2.56 Phản ứng oxy hóa benzylic alcohol bậc hai sử dụng xúc tác palladium trong chất lỏng ion

Tác giả Chauhan đã nghiên cứu thực hiện phản ứng oxy hóa các hợp chất thiol thành disulfide bằng tác nhân oxygen trong dung môi là chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ở nhiệt độ thường. Phản ứng sử dụng xúc tác phức cobalt (II) phthalocyanine (H.2.57) (74). Thông thường, phản ứng oxy hóa này có thể thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường hay trong hệ chứa nước. Tuy nhiên, xúc tác phức cobalt (II) phthalocyanine ít tan trong các dung môi thông thường gặp, và dễ hình thành dạng oxo-dimer trong hệ chứa nước, làm giảm hiệu quả của xúc tác. Phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion cho hiệu suất vào khoảng 81 – 97%, tùy thuộc vào cấu trúc của hợp chất thiol ban đầu. Bên cạnh đó, kết quả thực nghiệm cho thấy xúc tác cobalt (II) tetranitrophthalocyanine có hoạt tính cao hơn xúc tác cobalt (II) phthalocyanine trong phản ứng này. Tác giả còn so sánh phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion với các dung môi thông thường như THF hay DMF. Trong đó, phản ứng oxy hóa thiophenol thành diphenyl disulfide cho hiệu suất 58% trong THF, 82% trong DMF và thấp hơn trong chất lỏng ion (95%). Quá trình tách và tinh chế sản phẩm ra khỏi các dung môi hữu cơ thông thường này khó khăn hơn. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm disulfide của phản ứng được trích ly bằng ethyl acetate ra khỏi chất lỏng ion và được tinh chế bằng sắc ký cột. Dung môi chất lỏng ion chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính không giảm đáng kể.



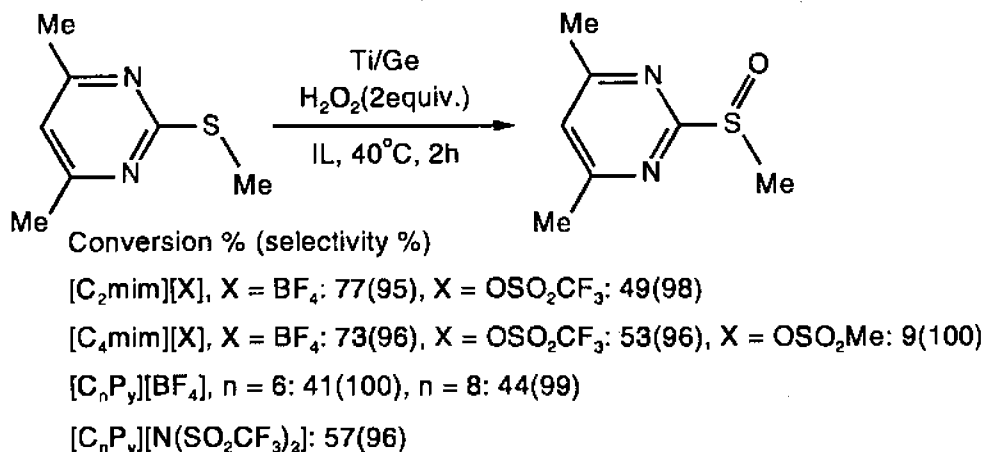
R = Ph(92-95%), *p*-MeC₆H₄(97%), *o*-H₂NC₆H₄(89%), PhCH₂(90-97%),
HO(CH₂)₂(84%), *n*-C₄H₉(91-97%), *n*-C₈H₁₇(85-93%)

RSH = 2-mercaptopurine(83%), 2-mercaptopyridine(81%)

Hình 2.57 Phản ứng oxy hóa hợp chất thiol sử dụng xúc tác cobalt trong chất lỏng ion

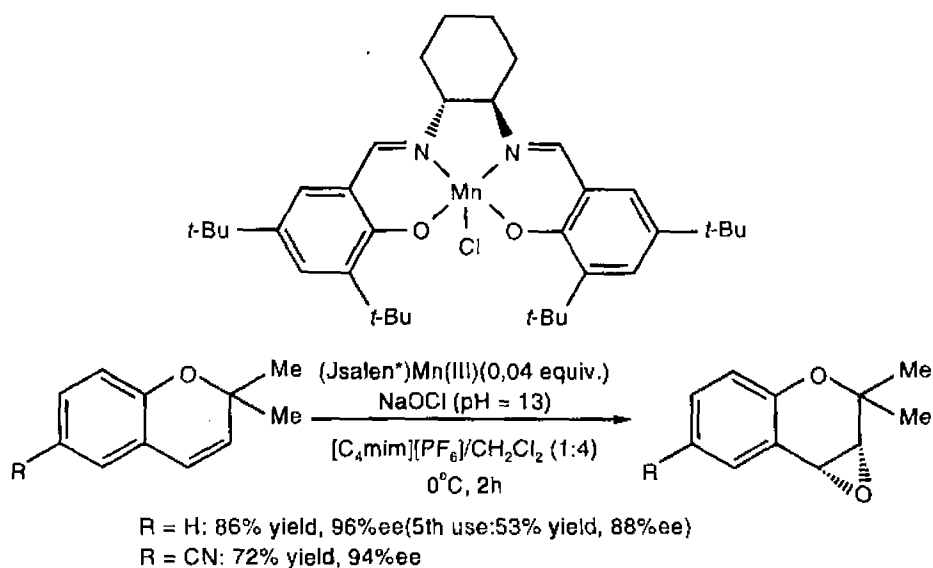
Cũng nghiên cứu phản ứng oxy hóa các hợp chất chứa lưu huỳnh trong chất lỏng ion, tác giả Hardacre đã thực hiện phản ứng oxy hóa các dẫn xuất thioether bằng hydrogen peroxide trong một số chất lỏng ion khác nhau trên cơ sở imidazolium hoặc pyridinium (H.2.58) (75). Phản ứng sử dụng xúc tác rắn trên cơ sở titanosilicate, nhằm tạo điều kiện cho quá trình thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Kết quả thực nghiệm cho thấy cả cấu trúc của cation và anion của chất lỏng ion đều có ảnh hưởng đáng kể lên hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng. Trong đó, chất lỏng ion hiệu quả nhất là 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate với hiệu suất phản ứng hình thành sulfoxide đạt 77% ở 40 °C sau thời gian 2 h, và độ chọn lọc đạt 95% tương ứng. Sản phẩm phụ của phản ứng là sulfone, hình thành từ quá trình oxy hóa tiếp theo sản phẩm chính sulfoxide. Tác giả còn so sánh hiệu quả của dung

môi chất lỏng ion với các dung môi hữu cơ thông thường khác như ethanol hay dioxane. Kết quả nghiên cứu cho thấy chất lỏng ion hiệu quả hơn cả về mặt hiệu suất phản ứng, tính ổn định của hệ xúc tác, và khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác (76).

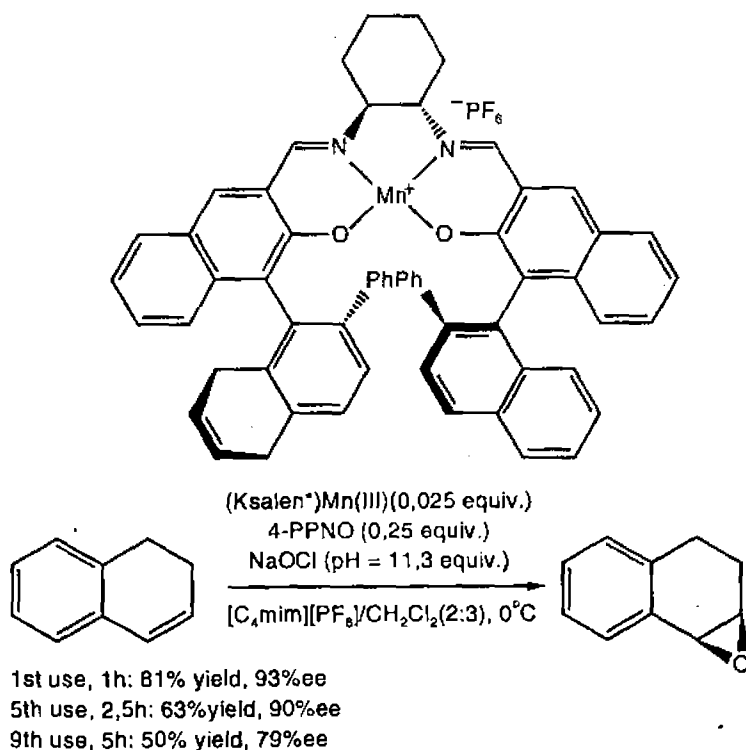


Hình 2.58 Phản ứng oxy hóa dẫn xuất thioether bằng hydrogen peroxide trong một số chất lỏng ion

Có thể nói trong các phản ứng oxy hóa, các phản ứng hình thành sản phẩm có hoạt tính quang học nhờ xúc tác phức Jacobsen được quan tâm nghiên cứu khá đặc biệt trong những năm gần đây. Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện nhằm cải thiện độ chọn lọc của sản phẩm và cải thiện khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Các biện pháp như cố định xúc tác Jacobsen lên chất mang rắn trong trường hợp này thường đòi hỏi quá trình điều chế xúc tác phức tạp, và thường dẫn đến việc giảm hoạt tính và độ chọn lọc của xúc tác. Tác giả Song đã công bố quy trình sử dụng xúc tác phức manganese họ salen trên cơ sở xúc tác Jacobsen [xúc tác (Jsalen)Mn(III)] cho phản ứng epoxy hóa bằng tác nhân NaOCl ở 0 °C trong hỗn hợp chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate và dichloromethane (H.2.59) (77). Phải sử dụng thêm đồng dung môi trong trường hợp này vì chất lỏng ion đóng rắn ở 0 °C. Phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion có hiệu suất và độ chọn lọc tương tự như trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường, đạt 86% hiệu suất và 96% ee cho trường hợp epoxy hóa 2,2-dimethylchromene sau thời gian phản ứng 2 h. Điểm thuận lợi hơn là sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được trích ly bằng hexane và chất lỏng ion chứa xúc tác sẽ được thu hồi và tái sử dụng khoảng năm lần. Hiệu suất phản ứng từ lần sử dụng thứ nhất đến thứ năm lần lượt là 86%, 73%, 73%, 60% và 53%; độ chọn lọc quang học của sản phẩm tương ứng là 96%, 90%, 90%, 89% và 88% ee.

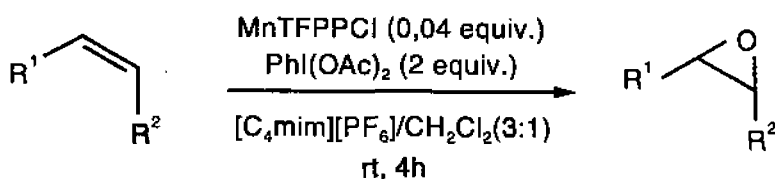


Hình 2.59 Phản ứng epoxy hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác phức Jacobsen thực hiện trong chất lỏng ion



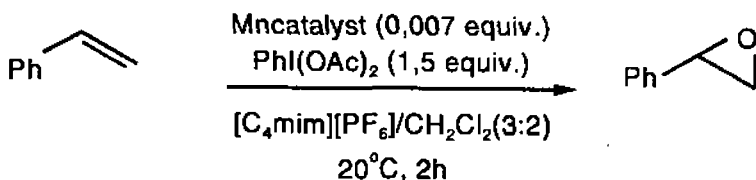
Hình 2.60 Phản ứng epoxy hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác phức Jacobsen-Katsuki thực hiện trong chất lỏng ion

Cũng nghiên cứu phản ứng epoxy hóa trong chất lỏng ion, tác giả Smith đã sử dụng xúc tác phức salen Jacobsen-Katsuki [xúc tác (Ksalen)Mn(III)] cho phản ứng epoxy hoá 1,2-dihydronaphthalene bằng NaOCl ở 0 °C (78). Hỗn hợp dung môi chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate hoặc tetrafluoroborate với dichloromethane hoặc ethyl acetate được sử dụng cho phản ứng, kết hợp với tác nhân oxy hóa 4-phenylpyridine-*N*-oxide (4-PPNO). Cũng với lý do tương tự như trên, đồng dung môi được sử dụng vì chất lỏng ion đóng rắn ở nhiệt độ thấp. Sau thời gian phản ứng 1 h, phản ứng đạt hiệu suất 81% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt 93% ee. Độ chọn lọc của phản ứng trong chất lỏng ion tương tự như phản ứng thực hiện trong dichloromethane, trong khi hoạt tính xúc tác trong chất lỏng ion cao hơn. Hệ xúc tác trong chất lỏng ion có khả năng thu hồi và tái sử dụng khoảng chín lần, trong đó hiệu suất 50% và độ chọn lọc 79% ee đạt được ở lần tái sử dụng thứ chín, mặc dù thời gian phản ứng phải kéo dài đến 5 h. Tác giả còn so sánh xúc tác (Ksalen)Mn(III) với xúc tác (Jsalen)Mn(III) trong cùng điều kiện phản ứng. Kết quả cho thấy phản ứng sử dụng xúc tác (Ksalen)Mn(III) cho hiệu suất và độ chọn lọc cao hơn.



$\text{R}^1 = n\text{-pentyl}, \text{R}^2 = \text{H}$: 74%, 6th cycle: 86%

$\text{R}^1 - \text{R}^2 = \text{C}_4\text{H}_8$: 74%, 6th cycle: 56%

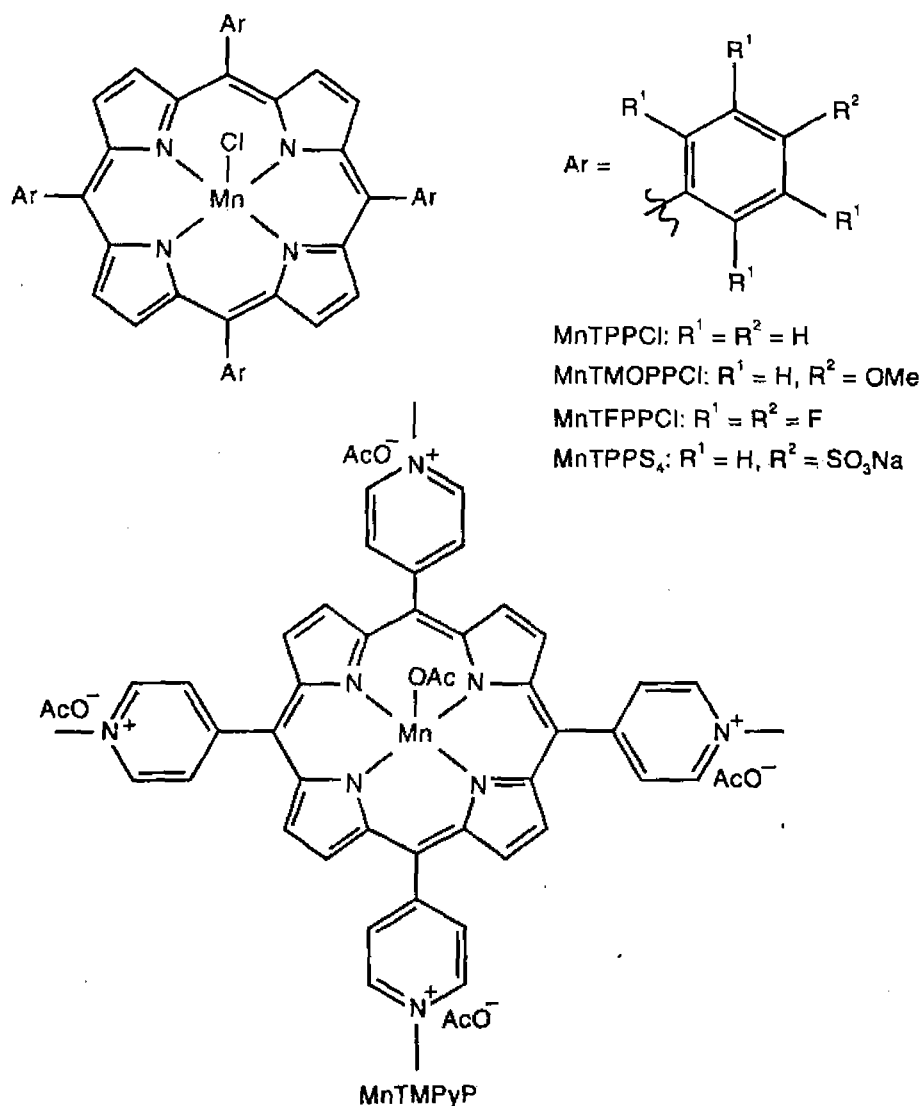


MnTPPCL: 90%; MnTMOPPCL: 92%

MnTFPPCL: 99%, 10th cycle: 72%

MnTPPS₄: 98%, 7th cycle: 96%

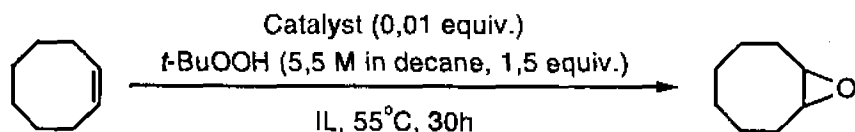
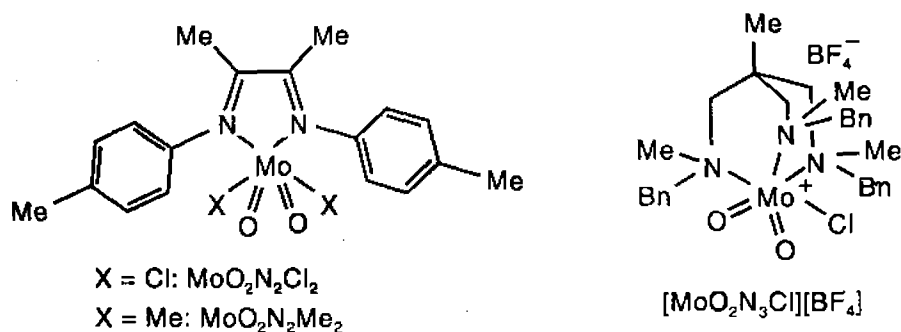
Hình 2.61 Phản ứng epoxy hóa sử dụng xúc tác phức manganese họ porphyrin trong chất lỏng ion



Hình 2.62 Cấu trúc một số xúc tác họ porphyrin được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa trong chất lỏng ion

Bên cạnh xúc tác phức họ salen nói trên, các xúc tác phức manganese họ porphyrin cũng được sử dụng cho các phản ứng epoxy hóa alkene thực hiện trong chất lỏng ion. Porphyrin là những đại phân tử dị vòng liên hợp được cấu trúc từ bốn đơn vị pyrroline liên kết với nhau qua các nhóm methine ($=CH-$), sau khi tạo phức với manganese sẽ hình thành các xúc tác phức tương ứng (H.2.62). Tác giả Xia đã nghiên cứu thực hiện phản ứng epoxy hóa một số hợp chất alkene trong hỗn hợp chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate với dichloromethane, sử dụng các

xúc tác phức manganese họ porphyrin kết hợp với iodobenzene diacetate (H.2.61). Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 20 °C trong thời gian 2 h, hoặc ở nhiệt độ phòng trong thời gian phản ứng 4 h. Các phản ứng epoxy hóa cho hiệu suất từ 74 - 99% tùy thuộc vào cấu trúc của alkene và cấu trúc của xúc tác sử dụng. Trong đó, tốc độ phản ứng trong hỗn hợp chất lỏng ion và dichloromethane cao hơn trường hợp chỉ sử dụng dichloromethane làm dung môi. Một điểm thuận lợi khác là chất lỏng ion chứa xúc tác có khả năng thu hồi và tái sử dụng nhiều lần, ví dụ trường hợp phản ứng epoxy hoá styrene sử dụng xúc tác MnTFPPCl vẫn thu được hiệu suất 72% cho lần sử dụng thứ mười (79-81).

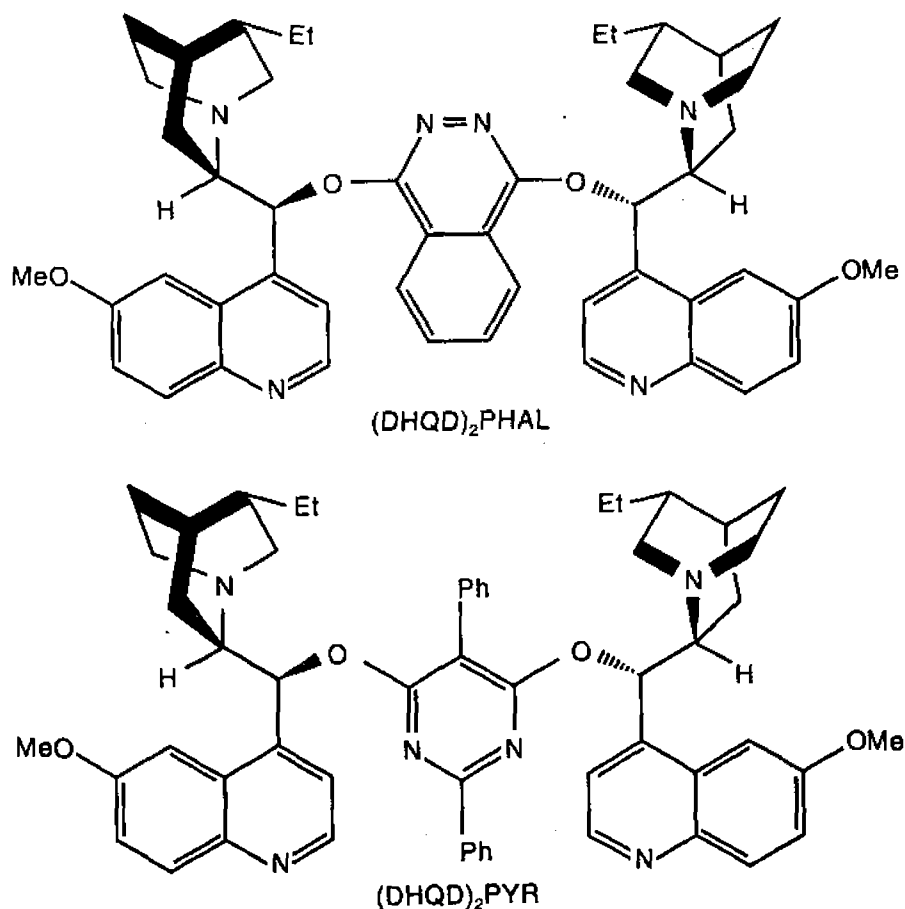


	conv.	selectivity
$\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Cl}_2/[\text{C}_4\text{mim}][\text{PF}_6]:$	73%	100%
$\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Me}_2/[\text{C}_4\text{mim}][\text{PF}_6]:$	90%	100%
$\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Me}_2/[\text{C}_4\text{mim}][\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]:$	96%	100%
$\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Me}_2/[\text{C}_4\text{mmim}][\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]:$	53%	100%
$\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Me}_2/[\text{C}_5\text{O}_2\text{mim}][\text{PF}_6]:$	14%	100%
$[\text{MoO}_2\text{N}_3\text{Cl}][\text{BF}_4]/[\text{C}_4\text{mim}][\text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2]:$	93%	85%

Hình 2.63 Phản ứng epoxy hóa sử dụng xúc tác phức dioxomolybdenum (VI) thực hiện trong chất lỏng ion

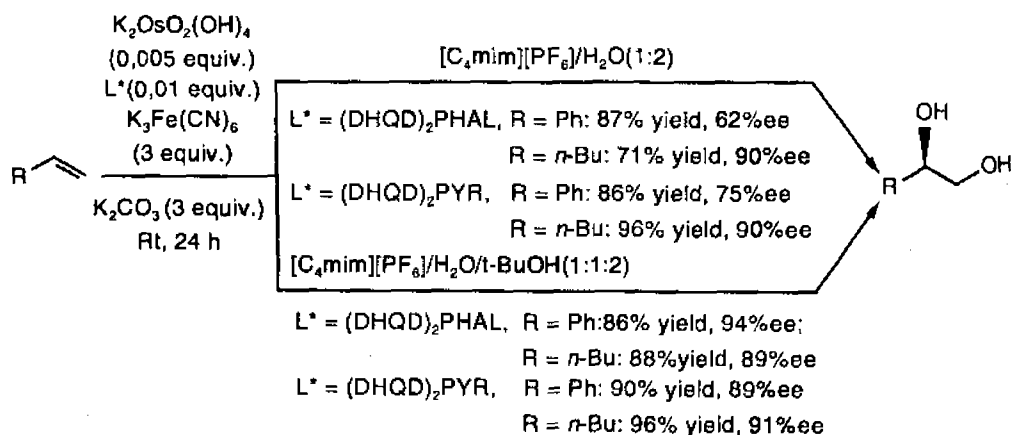
Một loại xúc tác phức khác được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa alkene thực hiện trong chất lỏng ion là phức dioxomolybdenum (VI). Tác giả Valente đã tổng hợp ba loại xúc tác phức dioxomolybdenum với các nhóm thế khác nhau, ký hiệu lần lượt là: $\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Cl}_2$, $\text{MoO}_2\text{N}_2\text{Me}_2$, và

[MoO₂N₃Cl][BF₄] (H.2.63) (82). Phản ứng epoxy hóa *cis*-cyclooctene được thực hiện trong một dãy các chất lỏng ion khác nhau, sử dụng dung dịch *tert*-butyl hydroperoxide trong decane làm nguồn cung cấp oxygen (H. 2.63). Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng đạt độ chuyển hóa cao nhất đối với trường hợp dung môi sử dụng là 1-*n*-butyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imide ([C₄mim][N(SO₂CF₃)₂]) kết hợp với xúc tác MoO₂N₂Me₂ ở 55 °C trong thời gian phản ứng 30 h, trong đó độ chuyển hóa đạt 96% và độ chọn lọc đạt 100% thành cyclooctene oxide. Một số trường hợp khác có sản phẩm phụ xuất hiện là 1,2-cyclooctane diol. Sau khi phản ứng kết thúc, tác chất dư và sản phẩm được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng cách trích ly với hexane, chất lỏng ion chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo. Trong đó, hoạt tính xúc tác giảm nhẹ ở lần sử dụng thứ hai, nhưng sau đó ổn định và không giảm cho những lần tái sử dụng tiếp theo.



Hình 2.64 Cấu trúc các ligand họ quinidine dùng cho phản ứng dihydroxyl hóa thực hiện trong chất lỏng ion

Một sản phẩm khác của quá trình oxy hóa có ứng dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ là các hợp chất 1,2-diol hình thành từ phản ứng dihydroxyl hóa alkene. Tác giả Afonso và tác giả Song đã nghiên cứu thực hiện phản ứng dihydroxyl hóa bất đối xứng các hợp chất alkene trong hỗn hợp chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate và nước bằng xúc tác $K_2OsO_2(OH)_4$ kết hợp với hệ ligand họ quinidine (H.2.64), có mặt base K_2CO_3 . Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng trong thời gian 24 h. Kết quả thực nghiệm cho thấy hiệu suất và độ chọn lọc quang học của sản phẩm phản ứng phụ thuộc nhiều và cấu trúc của tác chất alkene ban đầu (H.2.65). Một vài trường hợp, ví dụ với các dẫn xuất của stilbene, độ chọn lọc quang học của sản phẩm có thể lên đến 99%. Cũng tương tự như những trường hợp khác, hỗn hợp chất lỏng ion chứa xúc tác osmium và ligand được thu hồi và tái sử dụng khoảng mười lần mà hoạt tính và độ chọn lọc quang học không giảm đáng kể. Tuy nhiên, sau lần sử dụng thứ mười một, hoạt tính cũng như độ chọn lọc của xúc tác giảm mạnh (83, 84).

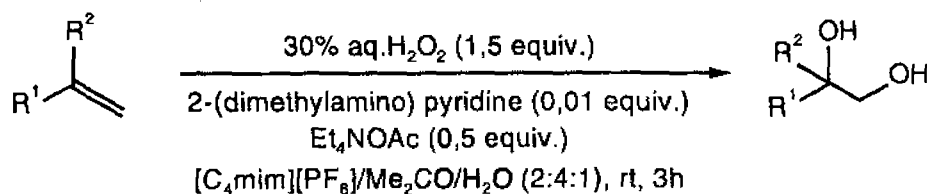
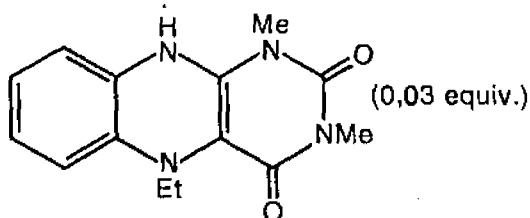


Hình 2.65 Phản ứng dihydroxyl hóa bất đối xứng các hợp chất alkene thực hiện trong chất lỏng ion có mặt các ligand họ quinidine

Cũng nghiên cứu về phản ứng dihydroxyl hóa các hợp chất alkene, tác giả Backvall đã thực hiện phản ứng với sự có mặt của xúc tác OsO_4 , *N*-methylmorpholine và flavin trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate có mặt nước và acetone (H.2.66) (85). Hệ xúc tác này được sử dụng nhằm thực hiện một quá trình tương tự như các phản ứng sinh học. Nếu sử dụng dung môi thông thường cho hệ xúc tác này, sau khi phản ứng kết thúc sẽ khó tách sản phẩm ra khỏi hỗn hợp phản ứng và cũng không thể thu hồi và tái sử dụng hệ xúc tác này. Chính vì vậy, sử dụng chất lỏng ion nhằm mục đích cố định hệ xúc tác vào dung môi, tạo điều kiện cho quá trình thu hồi và tái sử dụng cả dung môi lẫn hệ xúc tác. Hầu hết các phản

ứng xảy ra với hiệu suất tốt, đạt 75 - 88% sản phẩm 1,2-diol. Cần lưu ý nếu không có mặt flavin, phản ứng nói trên chỉ thu được sản phẩm với hiệu suất khoảng 35- 66%, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất ban đầu. Hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư được trích ly với ether, để lại xúc tác và *N*-methylmorpholine cũng như flavin tan trong chất lỏng ion. Hỗn hợp này được tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính vẫn không thay đổi đáng kể.

K_2OSO_4 (0,01 equiv.), NM (0,12 equiv.)



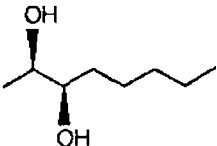
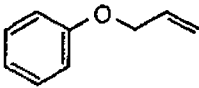
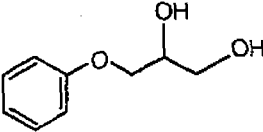
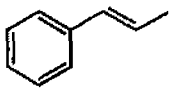
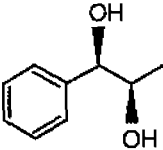
$R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$, 1st run: 84%, 4th re-use: 89%

$R^1 = \text{PhOCH}_2$, $R^2 = \text{H}$, 1st run: 88%, 4th re-use: 84%

Hình 2.66 Phản ứng dihydroxyl hóa trong chất lỏng ion với sự có mặt của *N*-methylmorpholine và flavin

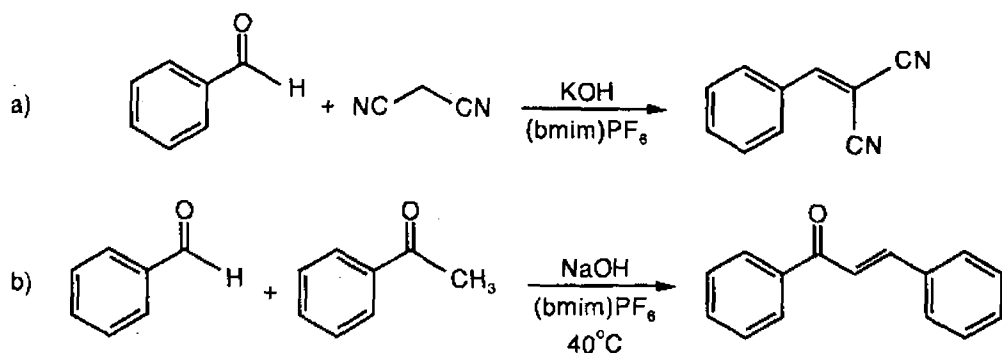
Bảng 2.16 Kết quả phản ứng dihydroxyl hóa một số alkene tiêu biểu trong chất lỏng ion với sự có mặt của *N*-methylmorpholine và flavin

STT	Olefin	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			85
2			84
3			75

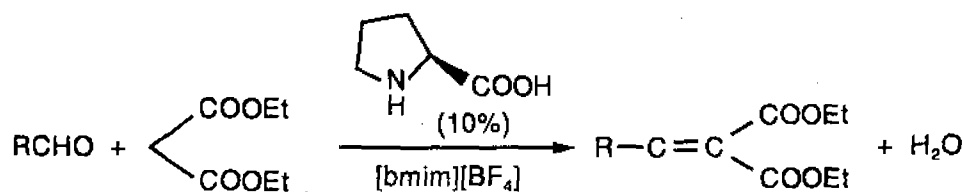
4			84
5			88
6			79

2.4.4 Các phản ứng cần quan tâm khác

Một trong những phản ứng cần quan tâm khác được thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng Knoevenagel của các hợp chất carbonyl và hợp chất chứa nhóm methylene hoạt hóa. Phản ứng này được xúc tác bằng những base thông thường như KOH, NaOH, hoặc các amine có tính base đủ mạnh. Phản ứng thực hiện trong những dung môi hữu cơ thông thường sẽ hạn chế việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Tác giả Garcio đã sử dụng dung môi chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate làm dung môi cho phản ứng Knoevenagel giữa benzaldehyde và malononitrile bằng xúc tác KOH (H.2.67a). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường trong thời gian 6 h. Hầu hết các phản ứng thực hiện đều cho độ chuyển hóa trên 90%. Tác giả cũng sử dụng chất lỏng ion nói trên làm dung môi cho phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt của benzaldehyde với acetophenone bằng xúc tác NaOH (H.2.67b). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 40°C cũng trong thời gian 6h, với độ chuyển hóa có thể đạt 99%. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư được trích ly bằng ether mà không cần qua giai đoạn trung hòa, và chất lỏng ion được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần. Tuy nhiên, tác giả cũng đưa ra một số vấn đề cần quan tâm khi thực hiện các phản ứng trong chất lỏng ion bằng xúc tác KOH hay NaOH. Thứ nhất nguyên tử hydrogen linh động H2 của vòng imidazole có thể phản ứng với kiềm, thứ hai do sản phẩm tan tốt trong chất lỏng ion nên vấn đề trích ly sản phẩm sau phản ứng cũng sẽ gặp khó khăn. Tuy nhiên, sau một thời gian sử dụng, chất lỏng ion sẽ bão hòa sản phẩm và vấn đề trích ly sản phẩm ra khỏi hỗn hợp phản ứng trở nên dễ dàng hơn (86).



Hình 2.67 Phản ứng Knoevenagel với xúc tác KOH (a) và phản ứng Claisen-Schmidt với xúc tác NaOH (b) thực hiện trong chất lỏng ion

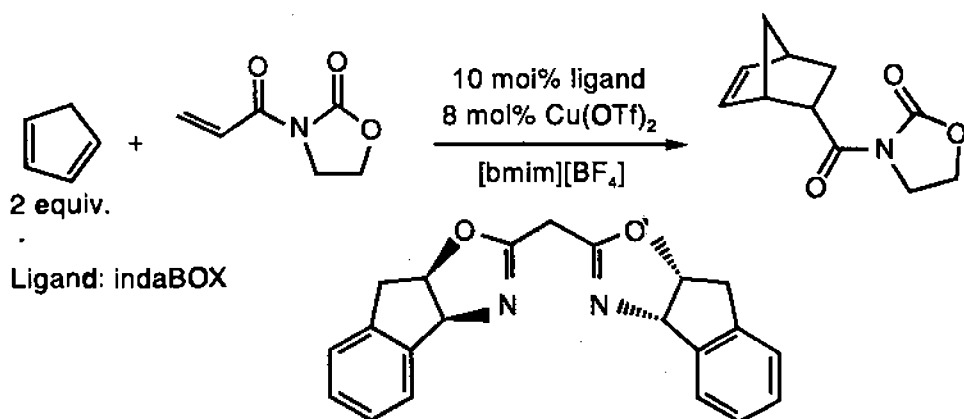


Hình 2.68 Phản ứng Knoevenagel với xúc tác proline trong chất lỏng ion

Cũng nghiên cứu về phản ứng Knoevenagel thực hiện trong chất lỏng ion, tác giả Shang đã sử dụng một amino acid làm xúc tác là L-proline cho phản ứng ngưng tụ giữa một aldehyde và diethylmalonate (H.2.68) (87). Phản ứng được thực hiện trong các chất lỏng ion 1-ethyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate và 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate ở các nhiệt độ khác nhau từ 15 - 80°C. Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu hết các phản ứng xảy ra với tốc độ lớn hơn trong chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate so với trường hợp hai chất lỏng ion còn lại. Kết quả phản ứng giữa các aldehyde khác nhau với diethylmalonate trong chất lỏng ion này được giới thiệu ở bảng 2.17. Nếu không sử dụng xúc tác L-proline, phản ứng hoàn toàn không xảy ra. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng và tác chất dư được tách ra bằng cách trích ly với ether và chất lỏng ion chứa xúc tác được tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo mà hoạt tính giảm không đáng kể. Ví dụ với trường hợp phản ứng của benzaldehyde ở 50°C trong thời gian 12 h, độ chuyển hoá của bốn lần sử dụng hệ chất lỏng ion chứa xúc tác lần lượt là 93%, 93%, 92% và 92%. Trong cùng điều kiện phản ứng, nếu sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường, độ chuyển hoá của phản ứng lần lượt là 80% cho phản ứng trong DMSO, 76% cho dung môi methanol, 75% cho dung môi ethanol, 66% cho dung môi 1,2-dichloroethane

và 66% cho dung môi heptane. Điều này chứng tỏ với bản chất ion, dung môi chất lỏng ion có tác dụng làm tăng tốc độ phản ứng một cách đáng kể. Một thời gian ngắn sau đó, tác giả Lin công bố kết quả nghiên cứu về phản ứng Knoevenagel được thực hiện trong chất lỏng ion họ guanidium lactate, và chất lỏng ion cũng có khả năng được thu hồi và tái sử dụng sáu lần mà hiệu suất phản ứng vẫn không thay đổi (88).

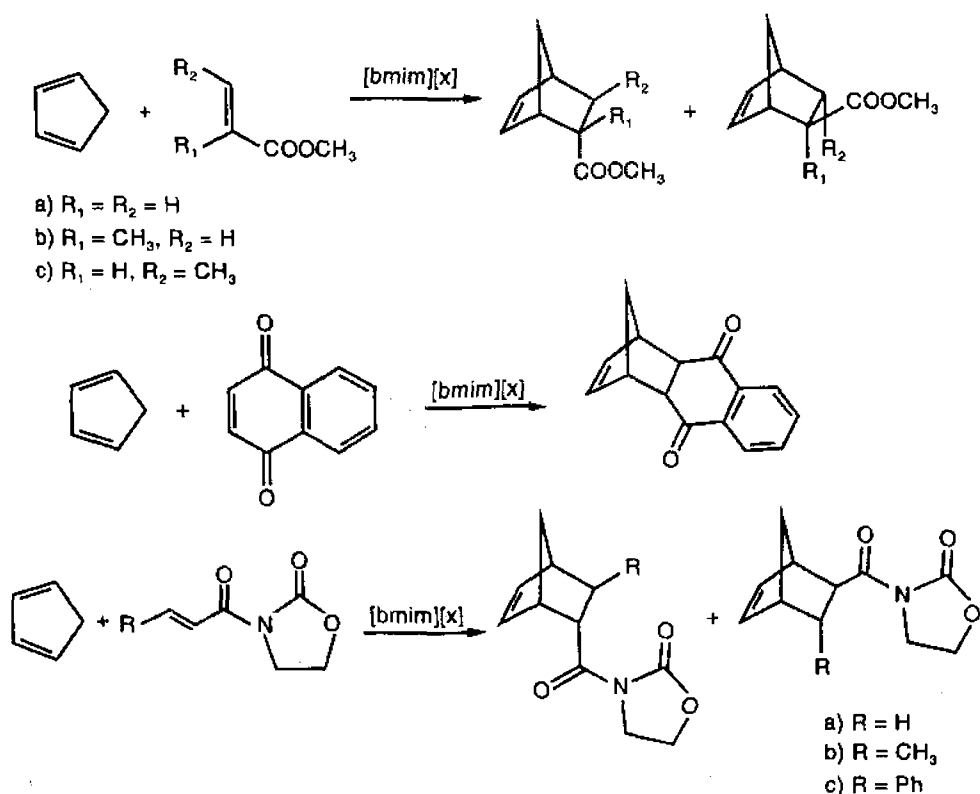
Bảng 2.17 Phản ứng Diels-Alder bất đối xứng với xúc tác phức đồng họ bis(oxazoline) thực hiện trong chất lỏng ion



STT	Chất lỏng ion	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)	Endo:exo	Endo ee (%)
1	[bmim][BF ₄]	20	76	89:11	0
2	[bmim]OTf	20	72	89:11	0
3	[bmim]PF ₆	20	86	96:4	83
4	[bmim]PF ₆	3(±1)	86	97:3	85
5	[bmim]SbF ₆	20	89	96:4	87
6	[bmim]SbF ₆	3(±1)	90	97:3	94
7	[bmim]SbF ₅	3(±1)	88	94:6	69
8	[bmim]SbF ₅	20	27	91:9	0
9	CH ₂ Cl ₂	3(±1)	93	94:6	68
10	CH ₂ Cl ₂	-78	98	99:1	94

Một loại phản ứng cần quan tâm khác được nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng Diels-Alder bất đối xứng. Tác giả Kim đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Diels-Alder bất đối xứng giữa cyclopentadiene với 3-(acryloyl)oxazolidin-2-one trong rất nhiều chất lỏng ion họ imidazolium khác nhau (bảng 2.17) (89). Xúc tác sử dụng cho phản ứng này là phức đồng họ bis(oxazoline), và phản ứng được thực hiện ở các

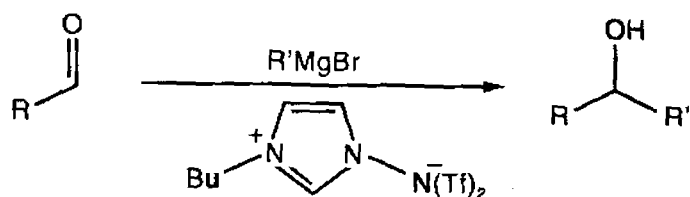
hiệt độ khác nhau trong nhiều khoảng thời gian khác nhau ít hơn 1 h. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng phụ thuộc nhiều vào cấu trúc của chất lỏng ion sử dụng làm dung môi cho phản ứng. Tác giả còn so sánh phản ứng sử dụng chất lỏng ion với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường là dichloromethane. Một số lưu ý về các kết quả giới thiệu ở bảng 2.17: Phản ứng 1 và 2 được thực hiện trong thời gian 1 h, phản ứng 6 xảy ra ngay tức khắc và kết thúc trong khoảng thời gian chỉ 10 s, phản ứng 7 sử dụng xúc tác muối $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ thay cho xúc tác phức đồng nói trên, phản ứng 8 được thực hiện không sử dụng xúc tác, phản ứng 10 được thực hiện trong khoảng thời gian 6 h. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm được tách ra bằng cách trích ly với diethyl ether. Chất lỏng ion chứa xúc tác phức đồng được đuổi vết dung môi dưới áp suất thấp và tái sử dụng thêm 16 lần mà hoạt tính và độ chọn lọc vẫn không thay đổi đáng kể.



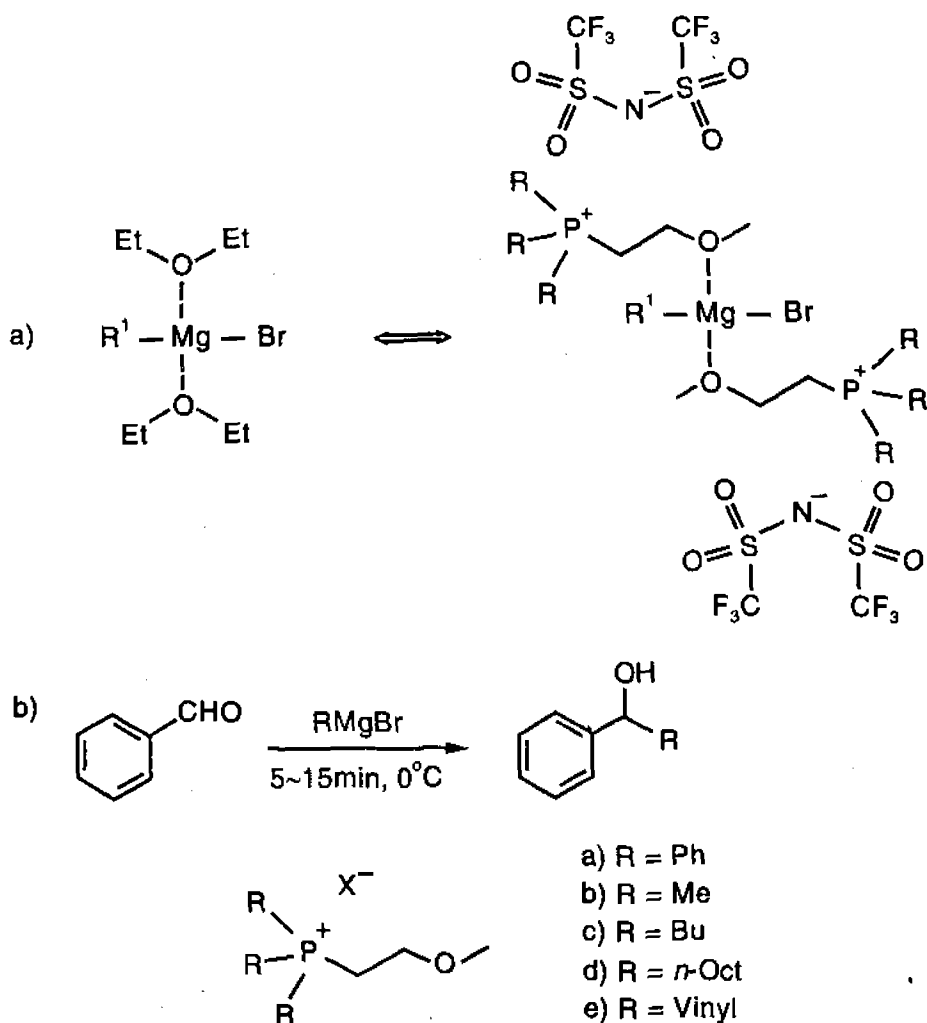
Hình 2.69 Các phản ứng Diels-Alder với xúc tác muối triflate đắt hiếm thực hiện trong chất lỏng ion

Cũng nghiên cứu thực hiện các phản ứng Diels-Alder trong chất lỏng ion tác giả Kim đã sử dụng nhiều tác nhân diene và ái diene khác nhau (H.2.69) (90). Trong đó, xúc tác là các muối triflate của kim loại đất hiếm như $\text{La}(\text{OTf})_3$ và $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ với hàm lượng từ 1 - 10% được sử dụng. Các chất lỏng ion sử dụng làm dung môi trong nghiên cứu này bao gồm muối 1-butyl-3-methylimidazolium $[\text{BMIM}]$ của tetrafluoroborate $[\text{BF}_4]^-$, hexafluorophosphate $[\text{PF}_6]^-$ và lactate; muối 1-ethyl-3-methylimidazolium $[\text{EMIM}]$ của tetrafluoroborate $[\text{BF}_4]^-$, trifluoromethanesulphonimide $[\text{NTf}_2]^-$ và trifluoroacetate $[\text{TFA}]^-$; và muối 1-octyl-3-methylimidazolium $[\text{OMIM}]$ của tetrafluoroborate $[\text{BF}_4]^-$. Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi không sử dụng xúc tác, phản ứng thực hiện trong chất lỏng ion vẫn xảy ra tuy nhiên cần thời gian dài từ 6 - 24 h để đạt hiệu suất khoảng 80%, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất ban đầu cũng như cấu trúc của chất lỏng ion. Khi có mặt xúc tác muối đất hiếm, tốc độ phản ứng tăng lên đáng kể. Trong đó, có thể đạt hiệu suất khoảng 80% trong thời gian 10 phút, và đạt hiệu suất trên 99% trong thời gian phản ứng 2h. Tác giả còn nghiên cứu khả năng thu hồi và tái sử dụng chất lỏng ion chứa xúc tác cho phản ứng giữa cyclopentadiene với acryloyl oxazolidinone sử dụng xúc tác $\text{Sc}(\text{OTf})_3$. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được tách ra khỏi hỗn hợp bằng cách trích ly với ether, chất lỏng ion chứa xúc tác được tái sử dụng thêm năm lần mà hoạt tính vẫn không thay đổi đáng kể, đạt hiệu suất 82% ở lần tái sử dụng thứ năm.

Bên cạnh đó, các phản ứng cộng hợp ái nhân của hợp chất Grignard vào các hợp chất carbonyl cũng được nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion. Tác giả Handy đã công bố kết quả nghiên cứu sử dụng chất lỏng ion họ imidazolium làm dung môi cho phản ứng cộng hợp giữa các aldehyde no hoặc aldehyde thơm với các hợp chất methylmagnesium chloride, vinylmagnesium bromide và phenylmagnesium bromide (bảng 2.18) (91). Cần lưu ý nguyên tử hydrogen trong vòng imidazole cần được thay thế bằng nhóm alkyl để chất lỏng ion có thể tương thích với hợp chất Grignard. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường trong thời gian phản ứng 2 h. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được xử lý với dung dịch HCl 0.1 M, và sản phẩm phản ứng được trích ly ra khỏi chất lỏng ion với hệ dung môi 10% ether trong hexane, cho hiệu suất phản ứng khoảng 67 - 94% tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất ban đầu. Ngoài ra, phản ứng giữa hợp chất Grignard và các hợp chất ketone hay ester cũng được nghiên cứu, và hầu hết các trường hợp đều cho hiệu suất tương đối cao, khoảng 80%. Chất lỏng ion có thể được thu hồi và tái sử dụng sau khi rửa loại muối magnesium hoà tan, và vẫn còn hiệu quả sau mười lần sử dụng.

Bảng 2.18 Phản ứng cộng hợp của các hợp chất Grignard vào nhóm carbonyl thực hiện trong chất lỏng ion họ imidazolium

STT	Carbonyl	Grignard	Hiệu suất (%)
1		MeMgCl	78
2		MgBr	81
3		PhMgBr	69
4		MeMgCl	75
5		MgBr	82
6		MeMgCl	67
7		MgBr	94

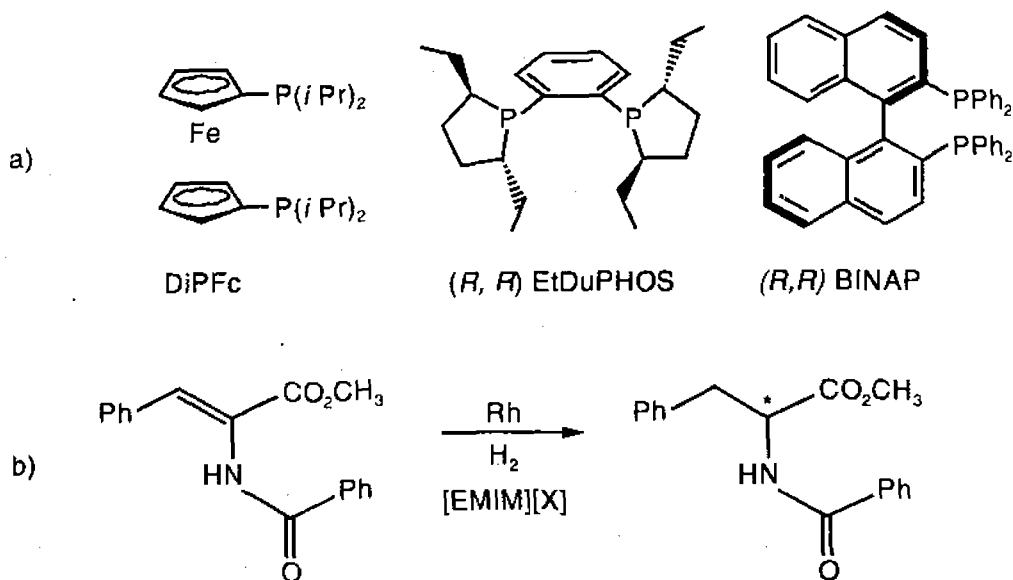


Hình 2.70 Thiết kế chất lỏng ion họ phosphonium tương thích với hợp chất Grignard (a) và phản ứng cộng hợp của các hợp chất Grignard vào nhóm carbonyl (b)

Cũng nghiên cứu về phản ứng cộng hợp các hợp chất Grignard vào các hợp chất carbonyl thực hiện trong chất lỏng ion, tác giả Itoh đã điều chế các chất lỏng ion họ phosphonium chứa nhóm alkyl ether có thể tương thích với hợp chất Grignard, và sử dụng các chất lỏng ion này làm dung môi cho phản ứng (H.2.70) (92). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 0 °C trong khoảng thời gian khoảng 5 - 15 phút, tùy thuộc vào cấu trúc của chất lỏng ion và cấu trúc của hợp chất Grignard. Hiệu suất phản ứng có thể đạt đến 95% trong thời gian ngắn. Tác giả còn nghiên cứu so sánh hiệu quả của chất lỏng ion điều chế được với các chất lỏng ion họ phosphonium, imidazolium

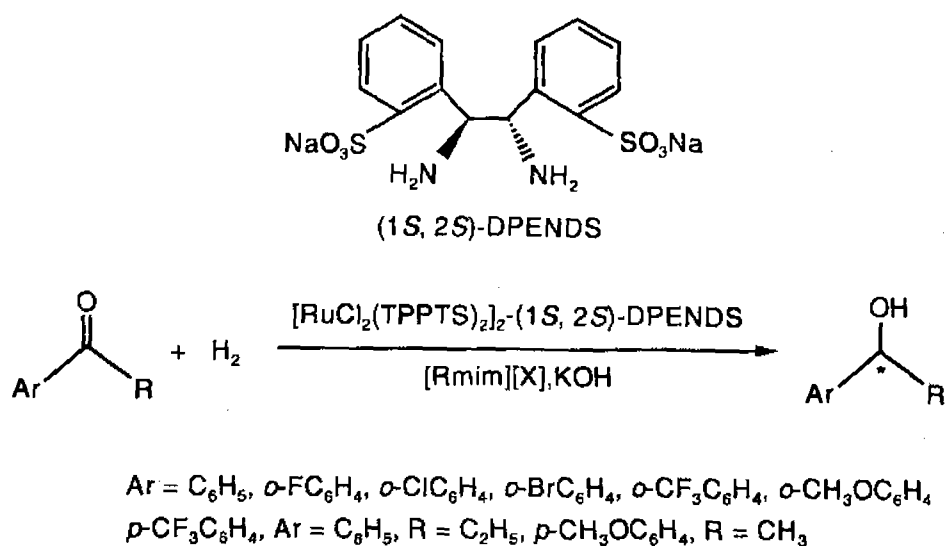
cũng như các dung môi hữu cơ thông thường khác trong phản ứng của hợp chất Grignard. Các chất lỏng ion như tetradecyl(trihexyl)phosphonium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide hay tributyl(methyl) phosphonium bis(trifluoromethanesulfonyl)imide không gây trở ngại gì đến phản ứng, tuy nhiên do chúng tan tốt trong cả các dung môi như ether hay hexane nên ảnh hưởng đến quá trình tách sản phẩm. Chính vì vậy, việc đưa nhóm alkyl ether vào chất lỏng ion, dựa theo tương tác giữa diethyl ether và hợp chất Grignard, đã tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng cũng như cho cả quá trình tách và tinh chế sản phẩm. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu còn cho thấy phản ứng xảy ra với tốc độ lớn hơn so với trường hợp dung môi hữu cơ thông thường như THF.

Một phản ứng cần quan tâm khác được nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion là phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng vào liên kết đôi $C=C$ bằng xúc tác phức rhodium. Tác giả Kalberg đã nghiên cứu thực hiện phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng dẫn xuất methyl α -benzamido cinnamate trong các chất lỏng ion 1-ethyl-3-methylimidazolium hoặc 1-butyl-3-methylimidazolium với các anion như tetrafluoroborate và trifluoromethanesulfonate. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng là phức rhodium với các ligand họ DuPHOS, BINAP và DiPFc bất đối xứng (H. 2.71) (93). Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường hoặc ở 50 °C với áp suất hydrogen khoảng 60 psi, có mặt 1 mol% xúc tác rhodium. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất của phản ứng cũng như độ chọn lọc quang học của sản phẩm phụ thuộc nhiều vào bản chất của chất lỏng ion sử dụng trong phản ứng. Trong các chất lỏng ion sử dụng, 1-ethyl-3-methylimidazolium trifluoromethanesulfonate kết hợp với xúc tác phức DuPHOS cho hiệu quả cao nhất với hiệu suất 95% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt 89% ee. Dung môi 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate hầu như không hiệu quả cho tất cả các trường hợp khảo sát với độ chuyển hóa thấp hơn 2%. Các sự kết hợp giữa chất lỏng ion và xúc tác còn lại cũng kém hiệu quả, hoặc là độ chuyển hoá thấp, hoặc là độ chọn lọc quang học của sản phẩm thấp. Xúc tác DiPFC hầu như chỉ hình thành sản phẩm ở dạng hỗn hợp racemic.



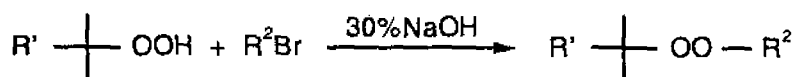
Hình 2.71 Cấu trúc ligand sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng (a) và phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng methyl α -benzamido cinnamate trong chất lỏng ion (b)

Bên cạnh phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng vào liên kết đôi C=C, các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất ketone thơm với xúc tác phức ruthenium cũng được nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion. Tác giả Li đã sử dụng các chất lỏng ion alkylimidaolium *p*-toluenesulfonate làm dung môi kết hợp với xúc tác phức ruthenium họ DPENDS cho phản ứng hydrogen hóa nhiều ketone thơm khác nhau (H.2.72) (94). Phản ứng được thực hiện ở 50°C ở áp suất hydrogen khoảng 5 MPa trong thời gian phản ứng khoảng 0,5 h. Với các chất lỏng ion họ *p*-toluenesulfonate, khi gốc alkyl trong vòng imidazole là ethyl, butyl, octyl, dodecyl thì phản ứng đạt độ chuyển hóa 100%; trong đó độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt giá trị 79%, cao nhất cho trường hợp butyl. Nghiên cứu cũng cho thấy với trường hợp chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium, nếu anion là hexafluorophosphate thì phản ứng xảy ra không đáng kể, chỉ đạt độ chuyển hóa 5,6% khi kéo dài thời gian phản ứng thành 1 h. Khi anion là tetrafluoroborate, phản ứng xảy ra tốt hơn với độ chuyển hóa đạt 98,5% sau thời gian phản ứng 1 h. Cũng tương tự như những trường hợp khác, sau khi tách sản phẩm bằng phương pháp trích ly với ether, chất lỏng ion chứa xúc tác được tái sử dụng thêm tám lần, đạt độ chuyển hóa 91,2% và độ chọn lọc quang học 69,1% ở lần tái sử dụng thứ tám.

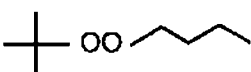
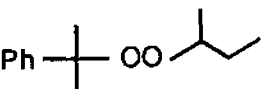
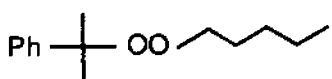
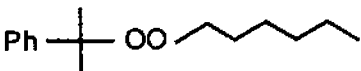
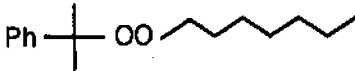


Hình 2.72 Phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng các hợp chất ketone thơm với xúc tác phức ruthenium thực hiện trong chất lỏng ion

Bảng 2.19 Tổng hợp các peroxide trong chất lỏng ion

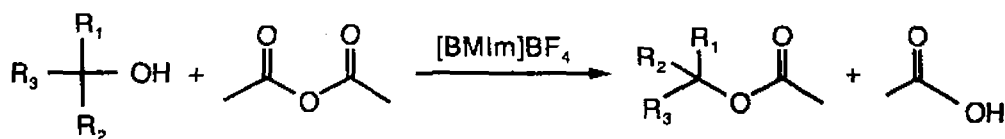


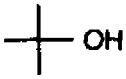
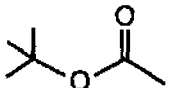
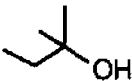
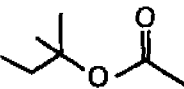
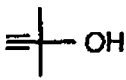
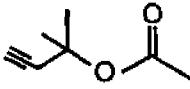
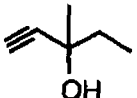
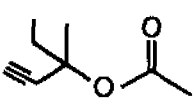
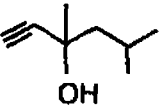
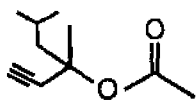
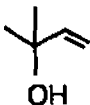
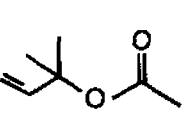
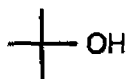
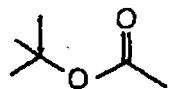
Stt	Dialkyl peroxide	[bmim]BF ₄		[bmim]BF ₆		[bmim]CF ₃ SO ₃	
		Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)	Hiệu suất (%)	Thời gian (phút)
1	$\text{Ph}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OO}-\text{CH}_2\text{CH}_3$	98	10	75	30	77	30
2	$\text{Ph}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	86	30	45	60	76	60
3	$\text{Ph}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OO}-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	44	180	10	240	-	-
4	$\text{Ph}-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OO}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	75	45	44	180	66	180

5		-	60	-	-	-	-
6		40	180	10	240	-	-
7		71	60	-	240	66	240
8		61	120	-	240	60	240
9		62	180	-	240	60	240

Một loại phản ứng khác thể hiện nhiều ưu điểm hơn khi thực hiện trong chất lỏng ion so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường là phản ứng tổng hợp các hợp chất peroxide hữu cơ. Các peroxide này có nhiều ứng dụng như được sử dụng làm chất khơi mào cho phản ứng gốc tự do, các chất tạo liên kết ngang, các chất oxy hóa ... Các peroxide này thường không bền, cần được điều chế trong điều kiện thật êm dịu. Trong những điều kiện thông thường, các dialkyl peroxide được điều chế với hiệu suất vào khoảng 50% đối với gốc alkyl bậc một, và hiệu suất thấp hơn nhiều đối với trường hợp gốc alkyl bậc hai. Tác giả Baj đã sử dụng một số chất lỏng ion họ 1-butyl-3-methylimidazolium làm dung môi cho phản ứng tổng hợp nhiều peroxide khác nhau với sự có mặt của NaOH ở nhiệt độ thường (bảng 2.19) (95). Kết quả nghiên cứu cho thấy tốt nhất nên sử dụng 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate làm dung môi cho các phản ứng này, với hiệu suất cao hơn nhiều so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được tách ly khỏi hỗn hợp phản ứng bằng ether hoặc hexane. Cần phải loại muối NaBr trước khi tái sử dụng chất lỏng ion cho phản ứng tiếp theo. Đối với trường hợp cumyl ethyl peroxide, chất lỏng ion được tái sử dụng bốn lần mà hiệu suất sản phẩm không đổi so với trường hợp sử dụng dung môi mới, đạt 98% cho tất cả các lần tái sử dụng.

Bảng 2.20 Phản ứng ester hóa các hợp chất alcohol bậc ba trong chất lỏng ion



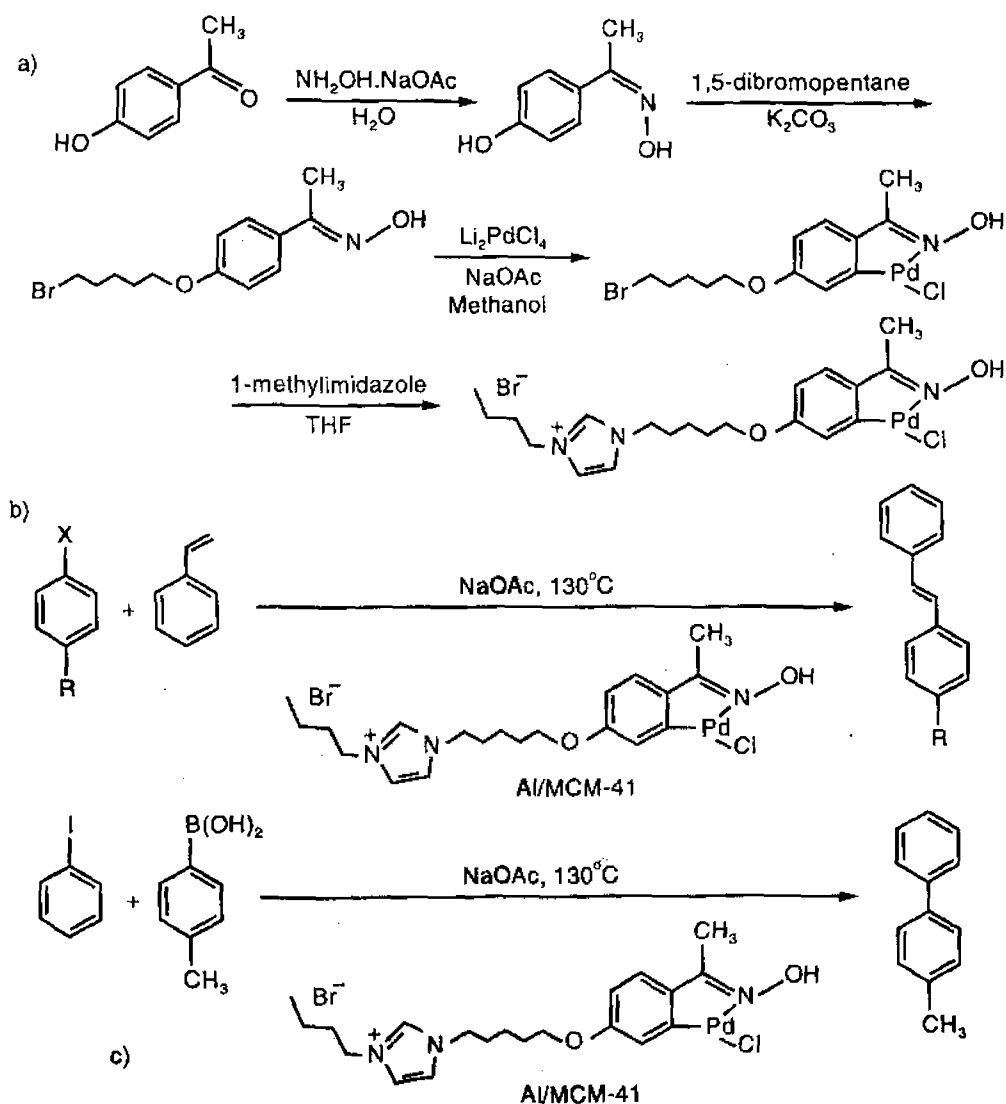
STT	Alcohol	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1			4	88
2			4	87
3			4	88
4			6	83
5			10	81
6			4	68
7			4	87

Một ví dụ khác thể hiện ưu điểm của dung môi chất lỏng ion so với các dung môi hữu cơ thông thường là phản ứng ester hóa các hợp chất alcohol bậc ba. Thông thường phản ứng này thường kèm theo các phản ứng phụ một cách đáng kể như phản ứng tách loại nước hình thành alkene. Một số cải tiến được thực hiện nhằm nâng cao hiệu suất cho phản ứng ester hoá và hạn chế phản ứng tách loại, ví dụ dùng các xúc tác rắn trên cơ sở kim loại đất hiếm. Tuy nhiên các xúc tác này thường có chi phí cao và độc hại. Tác

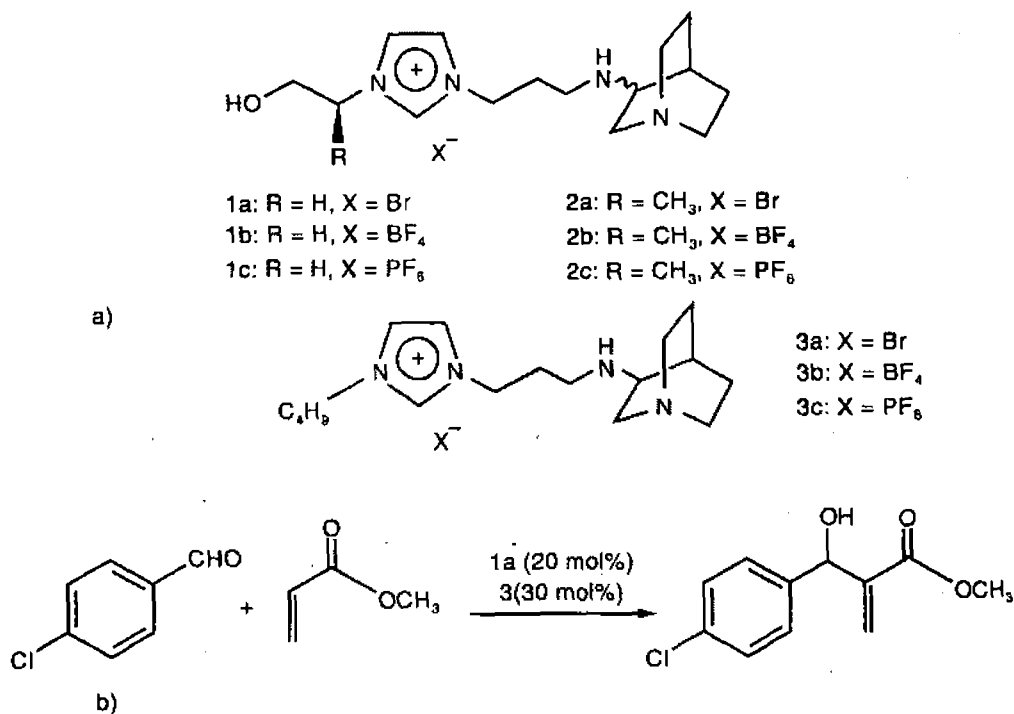
giả Deng đã sử dụng chất lỏng ion trung tính 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate làm dung môi cho phản ứng ester hóa một số dẫn xuất alcohol bậc ba với acetic anhydride, kể cả những dẫn xuất chứa các liên kết ba hay liên kết đôi không bền trong môi trường acid (bảng 2.20) (96). Hầu hết các trường hợp được nghiên cứu đều cho hiệu suất thu sản phẩm ester trên 80%. Tác giả cũng so sánh phản ứng giữa *tert*-butanol với acetic anhydride trong dung môi chất lỏng ion và dung môi thông thường trong cùng điều kiện. Các phản ứng thực hiện trong dung môi như acetonitrile, toluene và chloroform chỉ cho hiệu suất thu ester lần lượt là 9%, 5% và 6% trong cùng điều kiện nói trên. Khi sử dụng dung môi là 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate, rất nhiều sản phẩm phụ alkene được hình thành. Điều này được giải thích do ảnh hưởng của HF sinh ra từ sự phân hủy chất lỏng ion này.

2.5 CHẤT LỎNG ION ĐÓNG VAI TRÒ XÚC TÁC

Bên cạnh vai trò làm dung môi cho phản ứng, một số lớn chất lỏng ion có thể đóng vai trò vừa là dung môi vừa là xúc tác cho phản ứng. Một số trường hợp, chất lỏng ion được sử dụng làm 'chất mang' để 'cố định' xúc tác. Tác giả Corma và tác giả Garcia đã sử dụng phức oxime carba-palladacycle, tương tự như loại sử dụng cho phản ứng đồng thể cổ điển, tạo dẫn xuất với chất lỏng ion họ alkylimidazolium (H.2.73 a) (97). Bằng cách này, các tác giả hy vọng có thể tăng độ tan xúc tác trong dung môi chất lỏng ion cũng như có thể tận dụng được các ưu điểm của chất lỏng ion cho hệ xúc tác. Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki trong dung môi chất lỏng ion 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate (H.2.73 b và c). Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy hệ dung môi - xúc tác này không có hoạt tính đáng kể trong hai phản ứng này. Điều này được tác giả giải thích do sự xuất hiện của cấu tử carbene từ tương tác giữa chất lỏng ion và base của phản ứng, đã tạo điều kiện cho sự phân hủy xúc tác. Thực nghiệm cho thấy nếu mang xúc tác trên cơ sở chất lỏng ion này lên aluminosilicate Al/MCM-41 và thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ như toluene hay DMF, hoạt tính xúc tác tăng lên đáng kể và hệ xúc tác này có khả năng thu hồi và tái sử dụng.

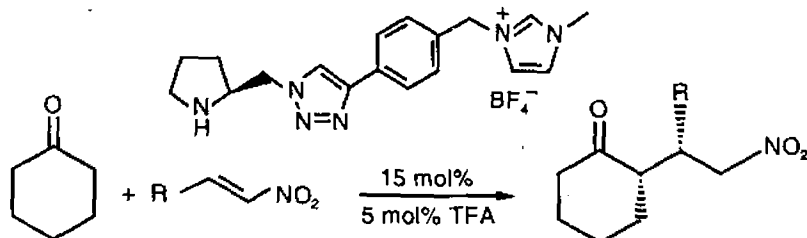


Hình 2.73 Tổng hợp xúc tác phức carbapalladacycle ‘cố định’ lên chất lỏng ion (a), và phản ứng Heck (b), Suzuki (c) sử dụng hệ xúc tác trên cơ sở chất lỏng ion



Hình 2.74 Xúc tác quinuclidine 'cố định' lên chất lỏng ion (a) và phản ứng Baylis-Hillman sử dụng xúc tác trên cơ sở chất lỏng ion (b)

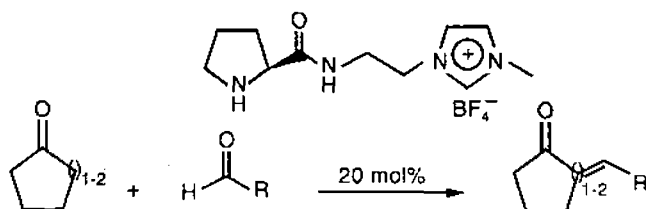
Tác giả Cheng đã nghiên cứu điều chế xúc tác họ quinuclidine cố định lên chất lỏng ion họ alkylimidazolium sử dụng cho phản ứng Baylis-Hillman (H.2.74) (14). Các phản ứng họ Baylis-Hillman giữa một hợp chất aldehyde với một alkene có mặt xúc tác amine bậc ba là một trong những phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon quan trọng. Phản ứng có nhiều ưu điểm như không cần phải sử dụng xúc tác kim loại nặng độc hại, điều kiện phản ứng êm dịu, phản ứng sử dụng hầu hết các nguyên tử có mặt trong tác chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy xúc tác chứa nhóm hydroxyl cho hoạt tính tốt hơn trường hợp không chứa nhóm hydroxyl. Phản ứng được thực hiện trong nhiều dung môi hữu cơ thông thường như methanol, ethanol, acetonitrile, dichloromethane... và cả trong dung môi chất lỏng ion như 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate hoặc hexafluorophosphate. Tuy nhiên, hiệu quả nhất vẫn là phản ứng trong điều kiện không dung môi ở nhiệt độ thường trong thời gian phản ứng 8 h, với hiệu suất có thể đạt 98%. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng và có thể tái sử dụng sáu lần mà hoạt tính không thay đổi.

Bảng 2.21 Phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác triazole-pyrrolidine 'cố định' lên chất lỏng ion

STT	R	Hiệu suất (%)	Syn/anti	ee(%) (sys)
1	Ph	97	97:3	94
2	4-MeO-C ₆ H ₄	98	49:1	92
3	4-Me-C ₆ H ₄	99	97:3	94
4	4-Cl-C ₆ H ₄	99	49:1	94
5	2-Cl-C ₆ H ₄	97	49:1	93
6	2-Br-C ₆ H ₄	96	49:1	95
7	4-Br-C ₆ H ₄	94	49:1	97
8	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	97	97:3	94
9	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	97	92:8	94
10	2-Naphthyl	96	49:1	93
11	2,4-Methylenedioxy-C ₆ H ₃	95	97:3	94
12	2-Furyl	94	92:8	85

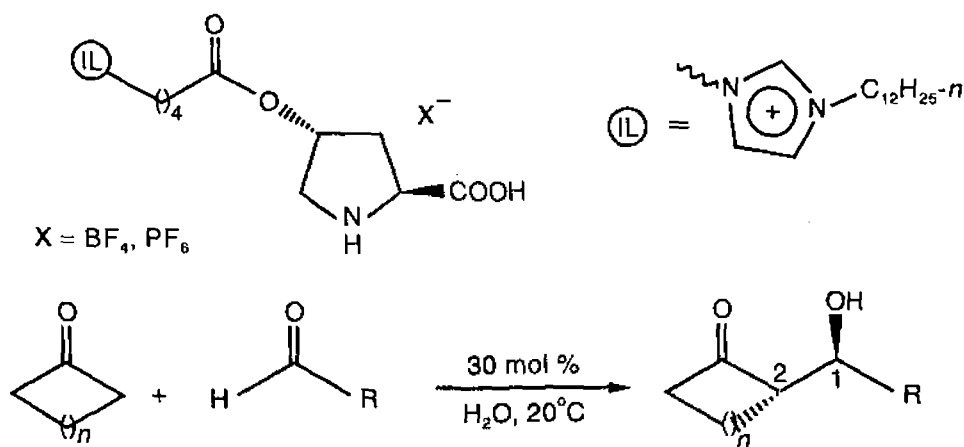
Phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng sử dụng xúc tác hữu cơ là một trong những phản ứng hình thành carbon-carbon sử dụng trong điều chế các hợp chất nitro có hoạt tính quang học. Nhiều hệ xúc tác đã được nghiên cứu sử dụng cho phản ứng này, cho hiệu suất và độ chọn lọc cao. Tuy nhiên, vấn đề thu hồi và tái sử dụng xúc tác vẫn còn là một thách thức. Tác giả Liang đã nghiên cứu điều chế xúc tác pyrrolidine-triazole cố định lên chất lỏng ion họ alkylimidazolium, sử dụng cho phản ứng cộng hợp Michael bất đối xứng giữa hợp chất carbonyl và các dẫn xuất β -nitrostyrene (bảng 2.21) (98). Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường trong thời gian 48 h, với sự có mặt của 15 mol% xúc tác và 5 mol% phụ gia TFA. Hầu hết các trường hợp nghiên cứu đều cho hiệu suất thu sản phẩm trên 90% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm cũng trên 90% ee cho phần lớn các phản ứng. Sau khi phản ứng kết thúc, diethyl ether được thêm vào để trích ly sản phẩm và để kết tủa xúc tác. Xúc tác tách ra được tái sử dụng bốn lần mà hoạt tính vẫn không thay đổi. Ví dụ với phản ứng giữa cyclohexanone và β -nitrostyrene, hiệu suất và độ chọn lọc của bốn lần tái sử dụng xúc tác là: lần thứ nhất đạt hiệu suất 96% và 94% ee, lần thứ hai đạt hiệu suất 94% và 95% ee, lần thứ ba đạt hiệu suất 97% và 93% ee, lần thứ tư đạt hiệu suất 95% và 94% ee.

Bảng 2.22 Phản ứng Claisen-Schmidt sử dụng xúc tác pyrrolidine amide 'cố định' lên chất lỏng ion



STT	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1		16	88
2		16	96
3		16	92
4		16	89
5		16	81
6		16	94
7		16	92
8		16	91
9		24	87

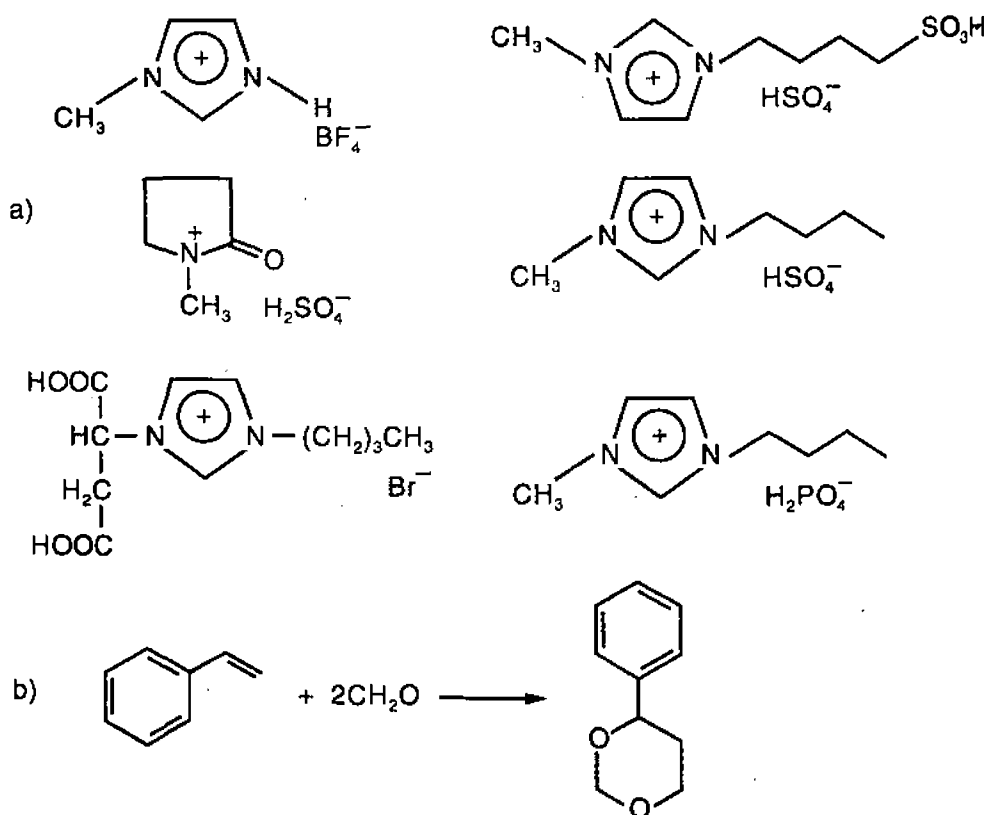
Tác giả Liang cũng nghiên cứu sử dụng xúc tác trên cơ sở pyrrolidine 'cố định' lên chất lỏng ion cho phản ứng ngưng tụ Claisen-Schmidt giữa các hợp chất ketone và aldehyde (bảng 2.22) (99). Các phản ứng cổ điển sử dụng xúc tác kiềm mạnh thường kèm theo các phản ứng phụ. Các xúc tác base hữu cơ sau này cho độ chọn lọc tốt hơn, tuy nhiên vấn đề thu hồi và tái sử dụng xúc tác vẫn còn nhiều hạn chế cho những trường hợp này. Tác giả đã khảo sát phản ứng của nhiều hợp chất carbonyl khác nhau, kể cả hợp chất mạch hở và mạch vòng, và hầu hết các trường hợp đều cho hiệu suất cao. Tác giả cũng đã thực hiện phản ứng trong nhiều dung môi hữu cơ khác nhau như DMF, DMSO, dichloromethane, acetone, methanol... Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng hiệu quả nhất trong điều kiện không dung môi. Cũng tương tự như trường hợp phản ứng Michael, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Ví dụ đối với trường hợp phản ứng giữa acetone và 4-nitrobenzaldehyde, xúc tác được tái sử dụng bảy lần, và phản ứng đạt hiệu suất 91% ở lần tái sử dụng thứ bảy.



Hình 2.75 Phản ứng aldol hóa bất đối xứng trong nước sử dụng xúc tác prolin 'cố định' lên chất lỏng ion

Một loại phản ứng khác sử dụng xúc tác 'cố định' lên chất lỏng ion là phản ứng aldol hóa bất đối xứng. Tác giả Zlotin đã nghiên cứu điều chế xúc tác (S)-prolin 'cố định' lên chất lỏng ion họ alkylimidazolium chứa gốc alkyl *n*-dodecyl, và sử dụng xúc tác này cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng giữa các hợp chất ketone vòng và aldehyde thơm chứa các nhóm thế khác nhau trong môi trường nước (H.2.75) (100). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường, với sự có mặt của 30 mol% xúc tác nói trên. Hầu hết các trường hợp nghiên cứu phản ứng cho hiệu suất cao, một số phản ứng có thể

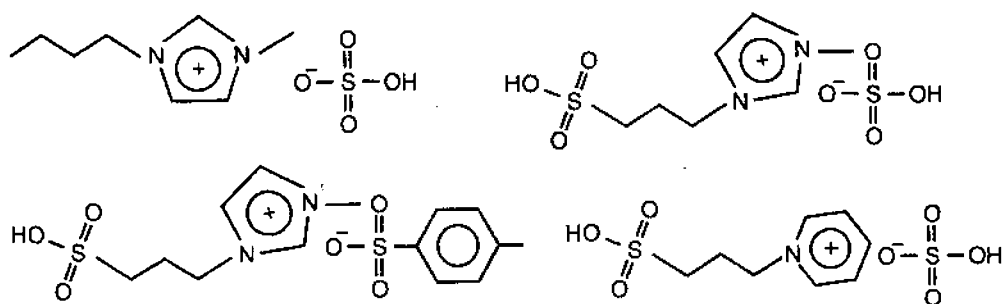
lên đến 95%; và sản phẩm có độ chọn lọc quang học có thể trên 99% ee. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư được trích ly bằng diethyl ether. Xúc tác chất lỏng ion trong nước được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính vẫn không thay đổi đáng kể. Ví dụ với trường hợp phản ứng giữa cyclohexanone và methyl 4-formylbenzoate, phản ứng đạt độ chuyển hóa 86% ở lần sử dụng thứ nhất và 83% ở lần sử dụng thứ năm. Độ chọn lọc quang học của sản phẩm đều trên 99% ee trong tất cả các trường hợp thu hồi và tái sử dụng xúc tác.



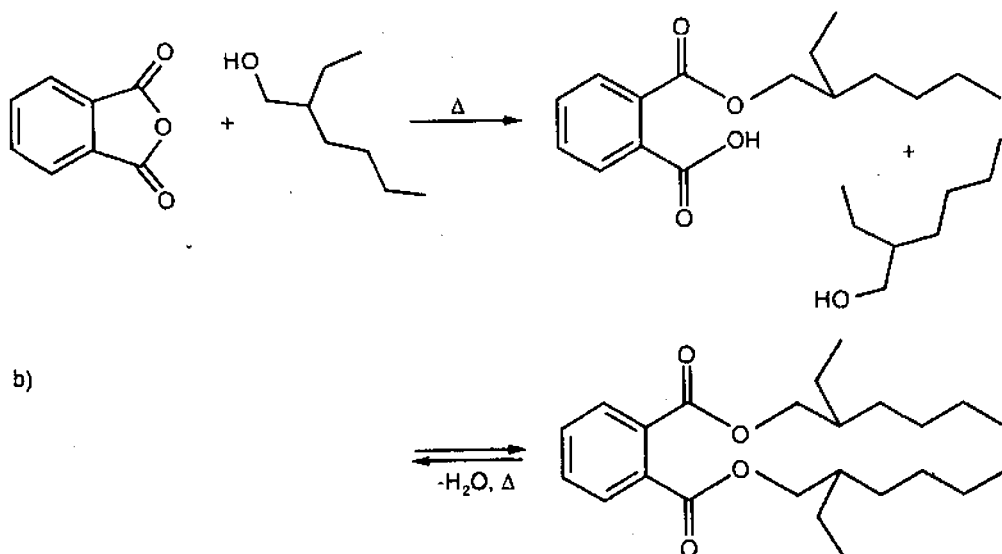
Hình 2.76 Các chất lỏng ion có tính acid được sử dụng làm xúc tác (a) cho phản ứng Prins giữa styrene và formaldehyde (b)

Bên cạnh các chất lỏng ion được tạo nhóm chức với các base, một số chất lỏng ion chứa các nhóm chức acid hoặc bản thân chất lỏng ion có tính acid cũng đã được sử dụng làm xúc tác. Tác giả Yang đã tổng hợp sáu loại chất lỏng ion trên cơ sở alkylimidazolium khác nhau và sử dụng các chất lỏng ion này là xúc tác cho phản ứng Prins giữa styrene với formaldehyde

để điều chế các dẫn xuất của dioxane (H.2.76) (101). Các phản ứng Prins thực hiện trong điều kiện cổ điển thường phải sử dụng các acid mạnh như sulfuric acid, hydrochloric acid, hoặc *p*-toluenesulfonic acid. Các acid này có tính ăn mòn cao và nhất là không thể thu hồi và tái sử dụng được. Chính vì vậy cần phải sử dụng các xúc tác thân thiện với môi trường hơn mà vẫn bảo đảm được hoạt tính và độ chọn lọc cần thiết. Các phản ứng sử dụng xúc tác chất lỏng ion ở đây được thực hiện ở nhiệt độ hồi lưu trong điều kiện không dung môi. Hầu hết các trường hợp khảo sát đều cho hiệu suất cao. Sau khi phản ứng kết thúc, làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ thường sẽ xảy ra sự tách pha. Pha xúc tác tách ra được xử lý dưới áp suất thấp để loại bỏ tác chất còn sót lại, và được tái sử dụng năm lần mà hoạt tính không thay đổi so với trường hợp xúc tác mới.



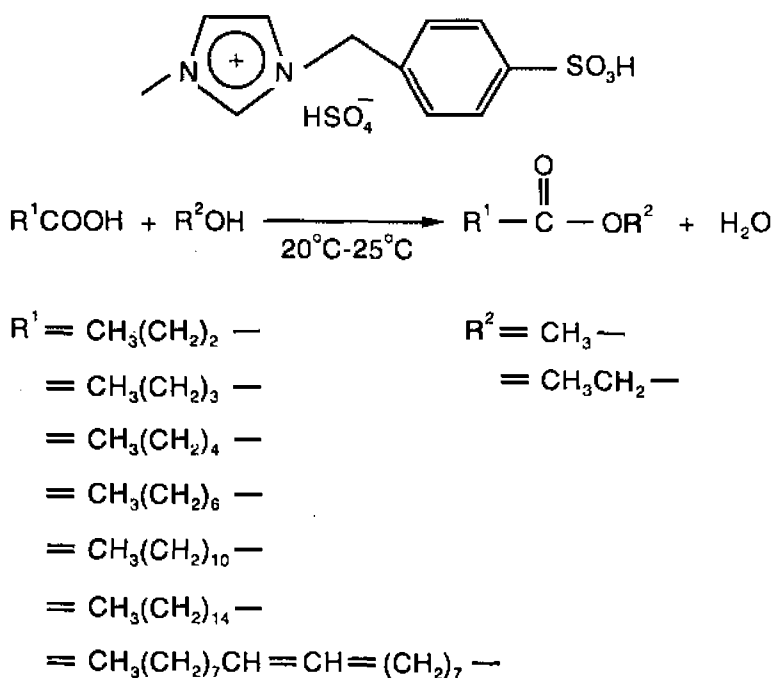
a)



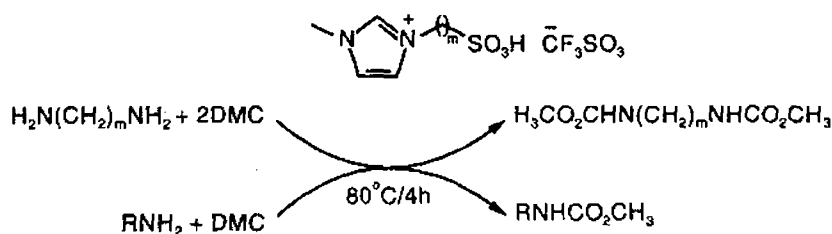
b)

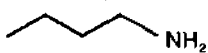
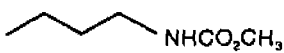
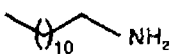
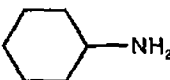
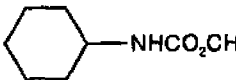
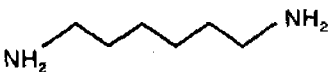
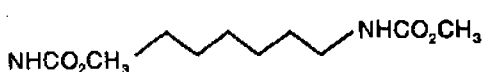
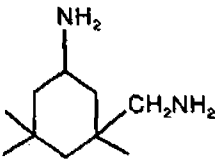
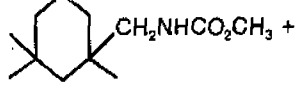
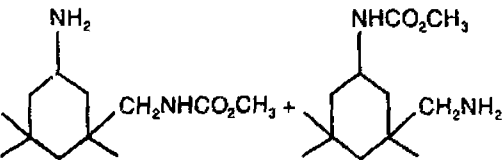
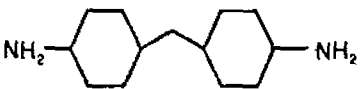
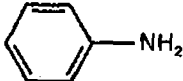
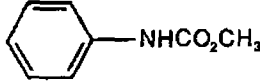
Hình 2.77 Các chất lỏng ion có tính acid được sử dụng làm xúc tác (a) cho phản ứng tổng hợp dioctyl phthalate (b)

Cũng nghiên cứu sử dụng chất lỏng ion chứa các nhóm chức acid làm xúc tác, tác giả Yu đã nghiên cứu điều chế các chất lỏng ion trên cơ sở imidazolium và pyridinium chứa nhóm $-\text{SO}_3\text{H}$, sử dụng chúng làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp dioctyl phthalate (H.2.77) (102). Dioctyl phthalate là chất hóa dẻo quan trọng trong công nghệ vật liệu cao phân tử, thường được tổng hợp bằng phản ứng ester hóa trên xúc tác sulfuric acid, titanate hoặc các acid rắn. Các xúc tác này hoặc không thể thu hồi và tái sử dụng được, hoặc có hoạt tính thấp, cần phải thay thế bằng một loại xúc tác thân thiện với môi trường hơn. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng ester hóa sử dụng chất lỏng ion chứa nhóm $-\text{SO}_3\text{H}$ cho độ chuyển hóa cao hơn trường hợp sử dụng chất lỏng ion trung tính kết hợp với sulfuric acid. Bên cạnh đó, xúc tác chất lỏng ion có khả năng tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng do sự hình thành hệ hai pha khi sản phẩm ester được sinh ra. Xúc tác thu hồi được tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà hoạt tính không giảm đáng kể, với độ chuyển hóa 98% ở lần sử dụng thứ nhất và 95% ở lần sử dụng thứ tám.



Hình 2.78 Phản ứng ester hóa các acid béo mạch dài sử dụng xúc tác chất lỏng ion

Bảng 2.23 Tổng hợp các hợp chất carbamate từ amine béo và dimethyl carbonate sử dụng xúc tác chất lỏng ion có tính acid

Stt	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			93
2			93
3			98
4			73
5			94
6		 + 	31
7		 + 	34
8			0

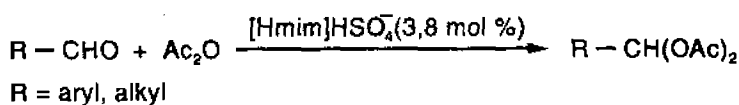
Các phản ứng ester hóa các acid béo mạch dài sử dụng xúc tác chất lỏng ion chứa nhóm chức acid trong phân tử cũng được quan tâm nghiên cứu. Các quá trình ester hóa truyền thống sử dụng xúc tác sulfuric acid hoặc các acid mạnh khác thường gây ăn mòn thiết bị, khó tách sản phẩm, khó thu hồi và tái sử dụng xúc tác cũng như cần dùng thêm dung môi hữu cơ độc hại. Tác giả Eli đã nghiên cứu điều chế chất lỏng ion chứa đơn vị benzenesulfonic acid từ phản ứng benzyl hóa dẫn xuất imidazole kết hợp với quá trình sulfo hóa, và sử dụng chất lỏng ion này làm xúc tác cho phản ứng ester hóa các acid béo mạch dài với ethanol hoặc methanol (H.2.78) (103). Các phản ứng này đều thực hiện ở nhiệt độ thường, trong khoảng thời gian khoảng 3 – 4,5 h, chỉ sử dụng một lượng vừa đủ hoặc dư 1,5 lần ethanol hoặc methanol. Cần lưu ý các phản ứng ester sử dụng quy trình truyền thống thường phải thực hiện ở nhiệt độ cao. Hầu hết các phản ứng được khảo sát đều cho hiệu suất trên 90%, có trường hợp cho hiệu suất đạt 99%. Sau khi phản ứng kết thúc, sẽ thu được một hệ hai pha, trong đó pha chất lỏng ion được tách ra dễ dàng bằng phương pháp gạn. Xúc tác chất lỏng ion được tái sử dụng thêm hai lần mà hiệu suất phản ứng ester hóa không thay đổi đáng kể.

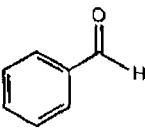
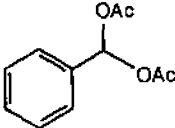
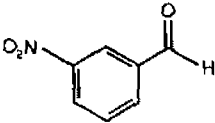
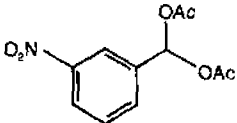
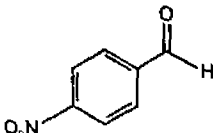
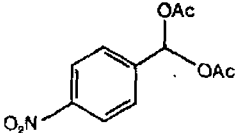
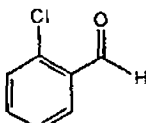
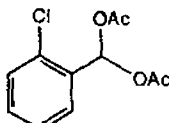
Các hợp chất carbamate hữu cơ là những hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp các hợp chất có hoạt tính sinh học như dược phẩm hoặc hóa chất nông nghiệp, hoặc các hợp chất cao phân tử trên cơ sở polyurethane. Các hợp chất này trước đây thường được tổng hợp bằng cách sử dụng phosgene và dẫn xuất, kéo theo nhiều vấn đề liên quan đến sự ô nhiễm môi trường cũng như vấn đề độc hại cho người sử dụng. Tác giả Deng đã nghiên cứu tổng hợp các hợp chất carbamate từ amine béo và dimethyl carbonate sử dụng xúc tác chất lỏng ion có tính acid (bảng 2.23) (104). Các phản ứng cho hiệu suất cao, có trường hợp đạt đến 98% sau thời gian 4 h phản ứng ở nhiệt độ 80 °C. Sau khi phản ứng kết thúc, nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng để kết tủa sản phẩm carbamate. Tiến hành lọc để tách sản phẩm, và thu được xúc tác chất lỏng ion tan trong nước. Sau khi chưng cất dưới áp suất chân không khoảng 5 mmHg ở nhiệt độ 110 °C để loại nước, xúc tác chất lỏng ion được thu hồi và tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo. Ở lần tái sử dụng thứ tư, vẫn thu được hiệu suất khoảng 92%, trong khi phản ứng sử dụng xúc tác mới cho hiệu suất 95% trong cùng điều kiện.

Một loại phản ứng khác được quan tâm nghiên cứu trong điều kiện sử dụng xúc tác chất lỏng ion có tính acid là phản ứng tổng hợp các dẫn xuất 1,1-diacetal từ hợp chất carbonyl. Đây là một trong những phương pháp bảo vệ nhóm chức carbonyl trong tổng hợp hữu cơ. Bên cạnh đó, các hợp chất này còn là những hợp chất trung gian được sử dụng để tổng hợp nhiều hợp chất hữu cơ có giá trị khác. Các quy trình truyền thống điều chế 1,2-diacetal thường có ít nhất một trong các nhược điểm sau: sử dụng acid mạnh, sử

dụng điều kiện có tính oxy hóa mạnh, nhiệt độ phản ứng cao, thời gian phản ứng kéo dài, tác chất đắt tiền và có độc tính cao. Tác giả Hajipour đã nghiên cứu sử dụng chất lỏng ion trên cơ sở imidazolium hydrogen sulfate làm xúc tác cho phản ứng tổng hợp 1,2-diacetal từ các hợp chất aldehyde thơm và acetic anhydride trong điều kiện không dung môi ở nhiệt độ thường (bảng 2.24) (105). Các phản ứng được khảo sát có hiệu suất cao trong điều kiện êm dịu hơn so với quy trình truyền thống. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu cho thấy xúc tác có độ chọn lọc đối với các hợp chất aldehyde so với hợp chất ketone. Ví dụ đối với hỗn hợp benzaldehyde và acetophenone với tỷ lệ mol 1:1, chỉ có benzaldehyde tham gia phản ứng với hiệu suất 100%. Bên cạnh đó, xúc tác sử dụng không có tính oxy hóa mạnh, ít ăn mòn và ít độc hại hơn các xúc tác truyền thống sử dụng cho các phản ứng này.

Bảng 2.24 Tổng hợp các dẫn xuất 1,1-diacetal sử dụng xúc tác chất lỏng ion



STT	Tác chất	Sản phẩm	Thời gian	Hiệu suất (%)
1			25	90
2			15	96
3			40	89
4			20	92

5			20	95
6			20	91
7			40	80
8			20	91
9			20	90
10			30	92

2.6 KẾT LUẬN

Tóm lại, vấn đề đầu tiên được giới thiệu trong chương này là các quá trình tổng hợp chất lỏng ion tiêu biểu, trong đó các chất lỏng ion họ alkylimidazolium được quan tâm đặc biệt. Các quá trình này bao gồm hai giai đoạn: (i) tạo muối imidazolium nhờ phản ứng alkyl hóa vào nguyên tử nitrogen trên vòng imidazole bằng các tác nhân alkyl halide thích hợp, (ii) trao đổi anion nhằm thay thế các anion halide bằng những anion cần thiết để tính chất của chất lỏng ion đạt được yêu cầu mong muốn. Trong một số trường hợp, chỉ cần thực hiện giai đoạn thứ nhất cũng có thể thu được sản phẩm chất lỏng ion có tính chất thích hợp làm dung môi. Một số công trình tổng hợp chất lỏng ion bất đối xứng làm dung môi cho các phản ứng cần sản phẩm có độ chọn lọc quang học cũng đã được giới thiệu. Theo định

hướng của hóa học xanh, việc cô định chất lỏng ion lên chất mang rắn, chủ yếu sử dụng làm xúc tác, cũng đã được quan tâm nghiên cứu trong những năm gần đây. Các tính chất hóa lý cơ bản của chất lỏng ion như nhiệt độ nóng chảy, độ nhớt, tỷ trọng, sức căng bề mặt ... và các vấn đề liên quan cũng đã được nhiều nhóm nghiên cứu tìm hiểu nhằm hỗ trợ cho khả năng ứng dụng của chất lỏng ion trong tổng hợp hữu cơ nói riêng và cả trong nhiều lĩnh vực khác.

Các chất lỏng ion đã được nghiên cứu sử dụng làm dung môi cho nhiều loại phản ứng tổng hợp hữu cơ khác nhau. Bao gồm các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu, các phản ứng hình thành liên kết carbon-dị tố tiêu biểu như liên kết carbon-oxygen, carbon-nitrogen, carbon-phosphor và carbon-lưu huỳnh. Các phản ứng oxy hóa và một số phản ứng cần quan tâm khác cũng đã được nghiên cứu thực hiện trong chất lỏng ion. Mặc dù có rất nhiều phản ứng đã được nghiên cứu, ở chương này chỉ tập trung giới thiệu các phản ứng hữu cơ đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới nhưng chưa được trình bày chi tiết trong các giáo trình '*Hóa hữu cơ*' cơ bản. Trong đó, một số lượng lớn các công trình sử dụng các xúc tác phức của kim loại chuyển tiếp tan trong chất lỏng ion đã được giới thiệu do vấn đề này đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm nghiên cứu. Bên cạnh khả năng sử dụng chất lỏng ion làm dung môi thay thế cho các dung môi hữu cơ thông thường trong tổng hợp hữu cơ, một số chất lỏng ion tự bản thân cũng có hoạt tính xúc tác và do đó được sử dụng như là những xúc tác thay thế cho các xúc tác truyền thống trong những phản ứng thích hợp.

Khả năng thu hồi và tái sử dụng dung môi hoặc hệ dung môi - xúc tác đã được quan tâm khảo sát trong hầu hết các công trình nghiên cứu sử dụng chất lỏng ion làm dung môi. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng cũng như tác chất dư được tách ra khỏi chất lỏng ion bằng phương pháp chưng cất hoặc trích ly với các dung môi hữu cơ thích hợp. Xúc tác phức kim loại hòa tan trong chất lỏng ion và không bị tách ra trong quá trình phân riêng sản phẩm phản ứng, và hệ chất lỏng ion cùng với xúc tác chứa trong đó có khả năng thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo. Nhờ vậy, lượng chất thải độc hại thải ra môi trường cũng sẽ được hạn chế đến mức thấp nhất. Đây là một trong những ưu điểm nổi bật của chất lỏng ion so với các dung môi hữu cơ thông thường. Một ưu điểm khác của việc sử dụng chất lỏng ion làm dung môi là các chất lỏng ion hoàn toàn không bay hơi và không có áp suất hơi. Do đó, chúng không gây ra các vấn đề liên quan đến cháy nổ, an toàn cho người vận hành cũng như đối với môi trường sống - là các vấn đề thường gặp khi sử dụng các dung môi hữu cơ dễ bay hơi truyền thống. Đây là những đóng góp quan trọng của chất lỏng ion cho sự phát triển của hóa học xanh.

2.7 TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. G. A. Sheldon, 'Green solvents for sustainable organic synthesis: State of the art', *Green Chemistry*, **7**, 267 (2005).
2. G. A. Sheldon, 'Catalytic reactions in ionic liquids', *Chemical Communications*, 2399 (2001).
3. N. Jain, A. Kumar, S. Chauhan, S. M. S. Chauhan, 'Chemical and biochemical transformations in ionic liquids', *Tetrahedron*, **61**, 1015 (2005).
4. J. Dupont, R. F. D. Souza, P. A. Z. Suarez, 'Ionic liquid (molten salt) phase organometallic catalysis', *Chemical Reviews*, **102**, 3667 (2002).
5. P. Wasserscheid, W. Keim, 'Ionic liquids - A new 'solutions' for transition metal catalysis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **39**, 3772 (2000).
6. J. H. Davis, C. M. Gordon, C. Hilgers, P. Wasserscheid, *Synthesis and purification of ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 14-16.
7. R. S. Varma, V. V. Namboodiri, 'An expeditious solvent-free route to ionic liquids using microwaves', *Chemical Communications*, 643 (2001).
8. A. E. Visser *et al.*, 'Task-specific ionic liquids for the extraction of metal ions from aqueous solutions', *Chemical Communications*, 135 (2001).
9. Y. R. Mirzaei, J. M. Shreeve, 'New quaternary polyfluoroalkyl-1,2,4-triazolium salts leading to ionic liquids', *Synthesis*, 24 (2003).
10. L. C. Branco, J. N. Rosa, J. J. M. Ramos, C. A. M. Afonso, 'Preparation and Characterization of New Room Temperature Ionic Liquids', *Chemistry - A European Journal*, **8**, 3671 (2002).
11. P. Wasserscheid, B. Driessen-Hölscher, R. v. Hal, H. C. Steffens, J. Zimmermann, 'New, functionalised ionic liquids from Michael-type reactions - a chance for combinatorial ionic liquid development', *Chemical Communications*, 2038 (2003).
12. D. Zhao, Z. Fei, C. A. Ohlin, G. Laurenczy, P. J. Dyson, 'Dual-functionalised ionic liquids: synthesis and characterisation of imidazolium salts with a nitrile-functionalised anion', *Chemical Communications*, 2500 (2004).
13. C. Chiappe, D. Pieraccini, D. Zhao, Z. Fei, P. J. Dyson, 'Remarkable anion and cation effects on Stille reactions in functionalized ionic liquids', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **348**, 68 (2006).

14. X. Mi, S. Luo, H. Xu, L. Zhang, J. P. Cheng, 'Hydroxyl ionic liquid - immobilized quinuclidine for Baylis - Hillman catalysis: Synergistic effect of ionic liquids as organocatalyst supports', *Tetrahedron*, **62**, 2537 (2006).
15. C. Vallee, Y. Chauvin, J. M. Basset, C. C. Santini, J. C. Galland, 'Design of ionic phosphite for catalytic hydrocyanation reaction of 3-pentenitrile in ionic liquids', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **347**, 1835 (2005).
16. J. Ding, D. W. Armstrong, 'Chiral ionic liquids: Synthesis and applications', *Chirality*, **17**, 281 (2005).
17. W. A. Herrmann, L. J. Goossen, C. Kocher, G. R. Artus, 'Chiral heterocyclic carbenes in asymmetric homogeneous catalysis', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **35**, 2805 (1996).
18. J. Howard, K. Hanlon, D. Fayne, P. McCormac, 'Moisture stable dialkylimidazolium salts as heterogeneous and homogeneous Lewis acids in the Diels-Alder reaction', *Tetrahedron Letters*, **38**, 3097 (1997).
19. M. J. Earle, P. B. McComarc, K. R. Seddon, 'Diels-Alder reactions in ionic liquids: A safe recyclable alternative to lithium perchlorate-diethylether mixture', *Green Chemistry*, **1**, 23 (1999).
20. P. Wasserscheid, A. Bösmann, C. Bolm, 'Synthesis and properties of ionic liquids derived from the chiral pool', *Chemical Communications*, 200 (2002).
21. W. Bao, Z. Wang, Y. Li, 'Synthesis of chiral ionic liquids from natural amino acids', *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 591 (2003).
22. J. Ding, D. W. Armstrong, 'Optically enhanced ionic liquids', *Patent*, (2004).
23. J. Levillain, G. Dubant, I. Abrunhosa, M. Gulea, A.-C. Gaumont, 'Synthesis and properties of thiazoline based ionic liquids derived from the chiral pool', *Chemical Communications*, 2914 (2003).
24. G. Vo-Thanh, B. Pegot, A. Loupy, 'Solvent-free microwave-assistant preparation of chiral ionic liquids from N-methylephedrine', *European Journal of Organic Chemistry*, 1112 (2004).
25. J. J. Jodry, K. Mikami, 'New chiral imidazolium ionic liquids: 3D-network of hydrogen bonding', *Tetrahedron Letters*, **45**, 4429 (2004).
26. C. Patrascu *et al.*, 'New pyridinium chiral ionic liquids', *Heterocycles*, **63**, 2033 (2004).

27. M. Tosoni, S. Laschat, A. Baro, 'Synthesis of novel chiral ionic liquids and their phase behavior in mixtures with smectic and nematic liquid crystals', *Helvetica Chimica Acta*, **87**, 2742 (2004).
28. E. J. Kim, S. Y. Ko, E. K. Dziadulewicz, 'Mitsunobu alkylation of imidazole: A convenient route to chiral ionic liquids ', *Tetrahedron Letters*, **46**, 631 (2005).
29. J. Ding *et al.*, 'Use of chiral ionic liquids as solvents for the photoisomerization of dibenzobicyclo[2.2.2] octatrienes ', *Organic Letters*, **7**, 335 (2005).
30. M. Gruttadauria *et al.*, 'Supported ionic liquids: New recyclable materials for the L-proline-catalyzed aldol reactions', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **348**, 82 (2006).
31. L. F. Xiao, F. W. Li, J. J. Peng, C. G. Xia, 'Immobilized ionic liquid/zinc chloride: Heterogeneous catalyst for synthesis of cyclic carbonates from carbon dioxide and epoxides', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **253**, 265 (2006).
32. D. W. Kim, D. Y. Chi, 'Polymer-supported ionic liquids: Imidazolium salts as catalysts for nucleophilic substitution reactions including fluorinations', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **43**, 483 (2004).
33. H. Itoh, K. Naka, Y. Chujo, 'Synthesis of gold nanoparticles modified with ionic liquid based on the imidazolium cation', *Journal of American Chemical Society*, **126**, 3026 (2004).
34. K.-S. Kim, D. Demberehnyamba, H. Lee, 'Size-selective synthesis of gold and platinum nanoparticles using novel thiol-functionalized ionic liquids', *Langmuir*, **20**, 556 (2004).
35. S. Lee, 'Functionalized imidazolium salts for task-specific ionic liquids and their applications', *Chemical Communications*, 1049 (2006).
36. C. Chiappe, D. Pieraccini, 'Ionic liquids: Solvent properties and organic reactivity', *Journal of Physical Organic Chemistry*, **18**, 275 (2005).
37. J. G. Huddleston *et al.*, 'Characterization and comparison of hydrophilic and hydrophobic room temperature ionic liquids incorporating the imidazolium cation', *Green Chemistry*, **4**, 156 (2001).
38. J. D. Holbrey, R. D. Rogers, *Physicochemical properties of ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 41.

39. R. A. Mantz, P. C. Trulove, *Viscosity and density of ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 56.
40. J. D. Holbrey, A. E. Visser, R. D. Rogers, *Solubility and solvation in ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 68.
41. J. F. Brennecke, J. L. Anthony, E. J. Maginn, *Gas solubilities in ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 81.
42. P. C. Trulove, R. A. Mantz, *Electrochemical of ionic liquids*. P. Wasserscheid, T. Welton, Eds., *Ionic liquids in synthesis* (Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2002), pp. 103.
43. D. E. Kaufmann, M. Nouroozian, H. Henze, 'Molten salts as an efficient medium for palladium catalyzed C-C coupling reactions', *Synlett*, 1091 (1996).
44. S. Bouquillon, B. Ganchegui, B. Estrine, F. Hénin, J. Muzart, 'Heck arylation of allylic alcohols in molten salts', *Journal of Organometallic Chemistry*, **634**, 153 (2001).
45. A. J. Carmichael, M. J. Earle, J. D. Holbrey, P. B. McCormac, K. R. Seddon, 'The Heck reaction in ionic liquids: A multiphasic catalyst system', *Organic Letters*, **1**, 997 (1999).
46. L. Xu, W. Chen, J. Xiao, 'Heck reaction in ionic liquids and the in situ identification of N-heterocyclic carbene complexes of palladium', *Organometallics*, **19**, 1123 (2000).
47. R. R. Deshmukh, R. Rajagopal, K. V. Srinivasan, 'Ultrasound promoted C-C bond formation: Heck reaction at ambient conditions in room temperature ionic liquids', *Chemical Communications*, 1544 (2001).
48. R. Wang, B. Twamley, J. M. Shreeve, 'A highly efficient, recyclable catalyst for C-C coupling reactions in ionic liquids: Pyrazolyl-functionalized N-heterocyclic carbene complex of palladium(II)', *Journal of Organic Chemistry*, **71**, 426 (2006).
49. K. Okubo, M. Shirai, C. Yokoyama, 'Heck reactions in non-aqueous ionic liquid using silica-supported palladium complex catalysts', *Tetrahedron Letters*, **43**, 7115 (2002).
50. S. Li, Y. Lin, H. Xie, S. Zhang, J. Xu, 'Bronsted guanidine acid-base ionic liquids: Novel reaction media for the palladium-catalyzed Heck reaction', **8**, 391 (2006).

51. C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, 'N-donor complexes of palladium as catalysts for Suzuki cross-coupling reactions in ionic liquids', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **214**, 27 (2004).
52. C.-H. Yang, C.-C. Tai, Y.-T. Huang, I.-W. Sun, 'Ionic liquid promoted palladium-catalyzed Suzuki cross-couplings of N-contained heterocyclic chlorides with naphthaleneboronic acids', *Tetrahedron Letters*, **61**, 4857 (2005).
53. F. McLachlan, C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, 'Palladium-catalyzed Suzuki cross-coupling reactions in ambient temperature ionic liquids: Evidence for the importance of palladium imidazolydene complexes', *Organometallics*, **22**, 5350 (2003).
54. J. Durand, E. Teuma, F. Malbosc, Y. Kihn, M. Gómez, 'Palladium nanoparticles immobilized in ionic liquid: An outstanding catalyst for the Suzuki C-C coupling', *Catalysis Communications*, **9**, 273 (2008).
55. H. Wong, S. Han, A. G. Livingstone, 'The effect of ionic liquids on product yield and catalyst stability', *Chemical Engineering Science*, **61**, 1338 (2006).
56. K. Bica, P. Gaertner, 'An Iron-containing ionic liquid as recyclable catalyst for aryl Grignard cross-coupling of alkyl halides', *Organic Letters*, **8**, 733 (2006).
57. D. Sémeril, H. Olivier-Bourbigou, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, 'Alkene metathesis catalysis in ionic liquids with ruthenium allenylidene salts', *Chemical Communications*, 146 (2002).
58. K. G. Mayo, E. H. Nearhoof, J. J. Kiddle, 'Microwave-accelerated ruthenium-catalyzed olefin metathesis', *Organic Letters*, **4**, 1567 (2002).
59. S. Csihony, C. Fischmeister, C. Bruneau, I. T. Horváth, P. H. Dixneuf, 'First ring-opening metathesis polymerization in an ionic liquid. Efficient recycling of a catalyst generated from a cationic ruthenium allenylidene complex', *New Journal of Chemistry*, **26**, 1667 (2002).
60. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, D. Gnaneshwar, 'InCl₃ immobilized in ionic liquids: a novel and recyclable catalytic system for tetrahydropyranylation and furanylation of alcohols', *New Journal of Chemistry*, **27**, 202 (2003).
61. S. A. Forsyth, D. R. MacFarlane, R. J. Thomson, M. v. Itzstein, 'Rapid, clean, and mild O-acetylation of alcohols and carbohydrates in an ionic liquid', *Chemical Communications*, 714 (2002).

62. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, J. S. S. Reddy, 'Dy(OTf)₃-immobilized in ionic liquids: a novel and recyclable reaction media for the synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides', *Journal of Chemical Society: Perkin Transactions*, 2390 (2002).
63. M. L. Kantam *et al.*, 'Cu(acac)₂ Immobilized in Ionic Liquids: A Recoverable and Reusable Catalytic System for Aza-Michael Reactions', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **347**, 763 (2005).
64. J.-M. Xu, W.-B. Wu, C. Qian, B.-K. Liu, X.-F. Lin, 'A novel and highly efficient protocol for Markovnikov's addition using ionic liquid as catalytic green solvent', *Tetrahedron Letters*, **47**, 1555 (2006).
65. B. C. Ranu, A. Das, S. Samanta, 'Catalysis by ionic liquids: solvent-free efficient transthioacetalisation of acetals by molten tetrabutylammonium bromide', *Journal of Chemical Society: Perkin Transactions*, 1520 (2002).
66. J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Baishya, 'Green protocol for conjugate addition of thiols to unsaturated ketones using a [Bmim]PF₆/H₂O system', *Journal of Organic Chemistry*, **68**, 7068 (2003).
67. H. Vallette, S. Pican, A.-C. Gaumont, 'Palladium-catalyzed C-P cross-coupling reactions in ionic liquids', *Tetrahedron Letters*, **47**, 5191 (2006).
68. D. W. Kim, C. E. Song, D. Y. Chi, 'New method of fluorination using potassium fluoride in ionic liquid: Significantly enhanced reactivity of fluoride and improved selectivity', *Journal of American Chemical Society*, **124**, 10278 (2002).
69. S. V. Ley, C. Ramarao, M. D. Smith, 'Tetra-N-propylammonium perruthenate: A case study in catalyst recovery and re-use with tetraalkylammonium Salts', *Chemical Communications*, 2278 (2001).
70. J. Muzart, 'Ionic liquids as solvents for catalyzed oxidations of organic compounds', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **348**, 275 (2006).
71. V. Farmer, T. Welton, 'The oxidation of alcohols in substituted imidazolium ionic liquids using ruthenium catalysts', *Green Chemistry*, **4**, 97 (2002).
72. A. Wolfson, S. Wuyts, D. E. D. Vos, I. F. J. Vankelecom, P. A. Jacobs, 'Aerobic oxidation of alcohols with ruthenium catalysts in ionic liquids', *tetrahedron Letters*, **43**, 8107 (2002).
73. B. Ganchegui, S. Bouquillon, F. Hénin, J. Muzart, 'Palladium-catalyzed dehydrogenation of benzylic alcohols in molten ammonium salts, a recyclable system', *Tetrahedron Letters*, **43**, 6641 (2002).

74. S. M. S. Chauhan, A. Kumar, K. A. Srinivas, 'Oxidation of thiols with molecular oxygen catalyzed by cobalt(II) phthalocyanines in ionic liquid', *Chemical Communications*, 2348 (2003).
75. V. Cimpeanu, C. Hardacre, V. I. Pârvulescu, J. M. Thompson, 'Stabilization of Ti-molecular sieve catalysts used in selective sulfoxidation reactions by ionic liquids', *Green Chemistry*, **7**, 326 (2005).
76. V. Cimpeanu *et al.*, 'Liquid-phase oxidation of a pyrimidine thioether on Ti-SBA-15 and UL-TS-1 catalysts in ionic liquids ', *Journal of Catalysis*, **232**, 60 (2005).
77. C. E. Song, E. J. Roh, 'Practical method to recycle a chiral (salen)Mn epoxidation catalyst by using an ionic liquid', *Chemical Communications*, 837 (2000).
78. K. Smith, S. Liu, G. A. El-Hiti, 'Use of ionic liquids as solvents for epoxidation reactions catalysed by a chiral Katsuki-type salen complex: enhanced reactivity and recovery of catalyst ', *Catalysis Letters*, **98**, 95 (2004).
79. Z. Li, C.-G. Xia, 'Manganeseporphyrin-catalyzed alkenes epoxidation by iodobenzene diacetate in a room temperature ionic liquid', *Applied Catalysis A: General*, **252**, 17 (2004).
80. Z. Li, C.-G. Xia, 'Oxidation of hydrocarbons with iodobenzene diacetate catalyzed by manganese(III) porphyrins in a room temperature ionic liquid', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **214**, 95 (2004).
81. Z. Li, C.-G. Xia, 'Epoxidation of olefins catalyzed by manganese(III) porphyrin in a room temperature ionic liquid', *Tetrahedron Letters*, **44**, 2069 (2004).
82. A. A. Valente *et al.*, 'Epoxidation of cyclooctene catalyzed by dioxomolybdenum(VI) complexes in ionic liquids', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **218**, 5 (2004).
83. L. C. Branco, C. A. M. Afonso, 'Catalytic asymmetric dihydroxylation of olefins using a recoverable and reusable OsO_4^{2-} in ionic liquid [bmim][PF₆]', *Chemical Communications*, 3036 (2002).
84. C. E. Song, D.-u. Jung, E. J. Roh, S.-g. Lee, D. Y. Chi, 'Osmium tetroxide-(QN)₂PHAL in an ionic liquid: a highly efficient and recyclable catalyst system for asymmetric dihydroxylation of olefins', *Chemical Communications*, 3038 (2002).

85. A. Closson, M. Johansson, J.-E. Bäckvall, 'Ionic liquid-immobilized catalytic system for biomimetic dihydroxylation of olefins', *Chemical Communications*, 1494 (2004).
86. P. Formentín, H. García, A. Leyva, 'Assessment of the suitability of imidazolium ionic liquids as reaction medium for base-catalysed reactions: Case of Knoevenagel and Claisen-Schmidt reactions', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **214**, 137 (2004).
87. Y. Wang, Z. Shang, T. Wu, J. Fan, X. Chen, 'Synthetic and theoretical study on proline-catalyzed Knoevenagel condensation in ionic liquid', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **252**, 212 (2006).
88. X. Xin, X. Guo, H. Duan, Y. Lin, H. Sun, 'Efficient Knoevenagel condensation catalyzed by cyclic guanidium lactate ionic liquid as medium', *Catalysis Communications*, **8**, 115 (2007).
89. C.-E. Yeom, H. W. Kim, Y. J. Shin, B. M. Kim, 'Chiral bis(oxazoline)□copper complex catalyzed Diels-Alder reaction in ionic liquids: remarkable reactivity and selectivity enhancement, and efficient recycling of the catalyst', *Tetrahedron Letters*, **48**, 9035 (2007).
90. D. Sarma, A. Kumar, 'Rare earth metal triflates promoted Diels-Alder reactions in ionic liquids', *Applied Catalysis A: General*, **335**, 1 (2008).
91. S. T. Handy, 'Grignard reactions in imidazolium ionic liquids', *Journal of Organic Chemistry*, **71**, 4659 (2006).
92. T. Itoh, K. Kude, S. Hayase, M. Kawatsura, 'Design of ionic liquids as a medium for the Grignard reaction', *Tetrahedron Letters*, **48**, 7774 (2007).
93. K. L. Boyle, E. B. Lipsky, C. S. Kalberg, 'Asymmetric hydrogenation of methyl benzamido cinnamate in ionic liquid solvent', *Tetrahedron Letters*, **47**, 1311 (2006).
94. W. Xiong *et al.*, 'Asymmetric hydrogenation of aromatic ketones in ionic-liquid media catalyzed by Ru-TPPTS-(1S,2S)-DPENDS complexes', *Tetrahedron: Asymmetry*, **16**, 1959 (2005).
95. S. Baj, A. Chrobok, S. Derfla, 'A new method for dialkyl peroxides synthesis in ionic liquids as solvents', *Green Chemistry*, **8**, 292 (2006).
96. Z. Duan, Y. Gu, Y. Deng, 'Neutral ionic liquid [BMim]BF₄ promoted highly selective esterification of tertiary alcohols by acetic anhydride', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **246**, 70 (2006).

97. A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, 'An imidazolium ionic liquid having covalently attached an oxime carbapalladacycle complex as ionophilic heterogeneous catalysts for the Heck and the Suzuki cross-couplings', *Tetrahedron*, **60**, 8553 (2004).
98. L.-Y. Wu, Z.-Y. Yan, Y.-X. Xie, Y.-N. Niu, Y.-M. Liang, 'Ionic-liquid-supported organocatalyst for the enantioselective Michael addition of ketones to nitroolefins', *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2086 (2007).
99. S.-D. Yang, L.-Y. Wu, Z.-Y. Yan, Z.-L. Pan, Y.-M. Liang, 'A novel ionic liquid supported organocatalyst of pyrrolidine amide: Synthesis and catalyzed Claisen-Schmidt reaction', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **268**, 107 (2007).
100. D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin, 'A novel (S)-proline-modified task-specific chiral ionic liquid-an amphiphilic recoverable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in water', *Tetrahedron Letters*, **49**, 1212 (2008).
101. W. Wang, L. Shao, W. Cheng, J. Yang, M. He, 'Brønsted acidic ionic liquids as novel catalysts for Prins reaction', *Catalysis Communications*, **9**, 337 (2008).
102. H. Li, S. Yu, F. Liu, C. Xia, L. Li, 'Synthesis of dioctyl phthalate using acid functionalized ionic liquid as catalyst', *Catalysis Communications*, **8**, 1759 (2007).
103. X. Li, W. Eli, 'A green approach for the synthesis of long chain aliphatic acid esters at room temperature', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **279**, 159 (2008).
104. H. Zhou, F. Shi, X. Tian, Q. Zhang, Y. Deng, 'Synthesis of carbamates from aliphatic amines and dimethyl carbonate catalyzed by acid functional ionic liquids', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **271**, 89 (2007).
105. A. R. Hajipour, L. Khazdooz, A. E. Ruoho, 'Brønsted acidic ionic liquid as an efficient catalyst for chemoselective synthesis of 1,1-diacetates under solvent-free conditions', *Catalysis Communications*, **9**, 89 (2008).

TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ MÔI TRƯỜNG CHỨA NƯỚC

3.1 CÁI NHÌN CHUNG DƯỚI GÓC ĐỘ HÓA HỌC XANH

Trước đây người ta thường quan niệm rằng trong các quá trình tổng hợp hữu cơ thông thường, nước là một tạp chất cần phải loại bỏ. Một trong những công việc cần phải làm trước khi bắt đầu thực hiện một phản ứng hữu cơ là phải làm khô các dụng cụ thủy tinh, cũng như phải làm khan các hóa chất và dung môi liên quan, nếu muốn phản ứng đạt hiệu suất cao. Bên cạnh đó, trong nhiều trường hợp, phản ứng cần phải được thực hiện trong bầu khí quyển nitrogen hoặc argon khan để hạn chế đến mức thấp nhất ảnh hưởng của hơi ẩm từ không khí lên hiệu quả của phản ứng, dĩ nhiên trừ trường hợp nước là một tác chất của phản ứng. Thậm chí khi phản ứng hữu cơ xảy ra không như mong muốn, một trong những câu hỏi đầu tiên được đặt ra là liệu những dụng cụ thủy tinh sử dụng trong thí nghiệm có thật sự được làm khô hoàn toàn? Chính vì quan niệm nước có ảnh hưởng xấu lên phản ứng hữu cơ như vậy, trong một thời gian dài, việc thực hiện các quá trình tổng hợp hữu cơ trong dung môi là nước hoặc hệ dung môi chứa nước đã không được quan tâm nghiên cứu đúng mức (1).

Tuy vậy, trong những thập kỷ gần đây, các nhà hóa học đã bắt đầu nghiên cứu khả năng sử dụng nước làm dung môi trong các quá trình tổng hợp hữu cơ thay thế cho các dung môi hữu cơ thông thường. Trong một số trường hợp, phản ứng thực hiện trong môi trường chứa nước cho kết quả thú vị và không thể dự đoán trước. Theo xu hướng tự nhiên, trong đó các liên kết hóa học có mặt trong các sinh vật đều được hình thành trong môi trường chứa nước, do đó người ta nghĩ rằng nước cũng có thể đóng vai trò làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ. Có thể nói nghiên cứu đầu tiên gây tiếng vang về việc sử dụng nước làm dung môi thay thế cho các dung môi hữu cơ được tác giả Breslow thực hiện vào những năm của thập kỷ 1980, trong đó phản ứng Diels-Alder được tăng tốc một cách đáng kể khi thực hiện trong nước (2). Kể từ đó, rất nhiều nhóm nghiên cứu tập trung vào việc thực hiện

các quá trình tổng hợp hữu cơ trong môi trường chứa nước. Bên cạnh phản ứng Diels-Alder, rất nhiều phản ứng hữu cơ khác cũng đã được thực hiện thành công trong môi trường chứa nước, kể cả phản ứng sử dụng các hợp chất nhạy cảm với nước (3, 4).

Vì sao cần phải nghiên cứu thực hiện các phản ứng hữu cơ trong dung môi là nước hoặc trong các hệ dung môi chứa nước, trong khi các phản ứng này đã có thể thực hiện dễ dàng trong các dung môi hữu cơ thông thường như tetrahydrofuran, toluene hay dichloromethane? Dưới góc độ của Hóa học xanh, việc thay thế các dung môi hữu cơ thông thường bằng nước rõ ràng có nhiều ưu điểm. Ba ưu điểm nổi bật đầu tiên dễ dàng thấy được là: (i) *giá thành*: nước là dung môi rẻ nhất và dễ tìm nhất cho đến nay, (ii) *an toàn*: hầu hết các dung môi hữu cơ thông thường đều có khả năng gây ra các vấn đề cháy nổ hoặc gây ra những bệnh tật nguy hiểm như ung thư chẳng hạn, (iii) *các vấn đề liên quan đến môi trường*: sử dụng nước làm dung môi sẽ giảm được một lượng chất thải độc hại đáng kể vốn đang được thải ra môi trường từ những quá trình sử dụng dung môi hữu cơ độc hại dễ bay hơi. Có thể nói nước là dung môi có chi phí thấp nhất cũng như thân thiện với môi trường nhất, hay nói cách khác nước là dung môi xanh nhất trong tất cả các loại dung môi (1).

Bên cạnh các ưu điểm dễ thấy nói trên, các kết quả nghiên cứu cho thấy việc sử dụng nước làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ có thêm nhiều ưu điểm nổi bật quan trọng khác. Đây là điều cần quan tâm, vì chỉ có ba ưu điểm nói trên đôi khi không có đóng góp đáng kể cho hiệu quả của một quá trình tổng hợp hữu cơ. Chỉ cần một sự giảm nhỏ về hiệu suất phản ứng, độ chọn lọc của sản phẩm, hoặc hiệu quả của xúc tác, cũng có thể dẫn đến việc chi phí cho quá trình tổng hợp và lượng chất thải sinh ra sẽ tăng lên một cách đáng kể. Trong rất nhiều trường hợp, sử dụng nước làm dung môi cho phản ứng có khả năng làm tăng tốc độ phản ứng cũng như làm tăng độ chọn lọc của sản phẩm do các tính chất có một không hai của nước, kể cả các trường hợp tác chất khó tan hoặc thậm chí không tan trong nước. Bên cạnh đó, độ tan của oxygen trong nước thấp hơn so với trường hợp các dung môi hữu cơ thông thường, sẽ ít ảnh hưởng xấu lên các quá trình phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp - vốn thường nhạy cảm với oxygen. Việc tách sản phẩm hữu cơ ra khỏi pha nước cũng có thể được thực hiện dễ dàng bằng phương pháp tách pha, và từ đó việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác tan trong pha nước cũng sẽ được thực hiện một cách đơn giản. Ngoài ra, việc sử dụng nước làm dung môi sẽ có lợi cho các tác chất tan tốt trong nước, do không cần phải chuyển hóa chúng thành các dẫn xuất tan tốt trong dung môi hữu cơ trước khi sử dụng (3, 5). Do đó, có thể giảm được một số giai đoạn trong quá trình tổng hợp, có nghĩa là giảm chi phí và giảm lượng chất thải độc hại cho quá trình.

Thông thường, một dung môi tốt cho phản ứng cần phải hòa tan hoàn toàn hoặc hòa tan được phần lớn các tác chất tham gia phản ứng, không được tác dụng với tác chất, và phải có khả năng tách ra khỏi sản phẩm phản ứng dễ dàng. Trong thực tế, khả năng hòa tan kém nhiều chất hữu cơ của nước là một trong những nguyên nhân hạn chế việc sử dụng nước làm dung môi trong tổng hợp hữu cơ. Sử dụng nước làm dung môi có khả năng cản trở phản ứng do hiện tượng tách pha có thể xảy ra, tác chất không thể trộn lẫn vào nhau và do đó sự tiếp xúc giữa các tác chất sẽ không hiệu quả. Có nhiều phương pháp được nghiên cứu nhằm cải thiện độ tan hoặc khả năng phân tán của tác chất hữu cơ trong nước, từ đó mở rộng phạm vi của các quá trình tổng hợp hữu cơ trong môi trường nước, kể cả trường hợp những tác chất có độ kỵ nước cao. Những phương pháp tiêu biểu được giới thiệu ở đây là (1):

- 1- Sử dụng đồng dung môi (*cosolvent*): Một trong những phương pháp hiệu quả và thông dụng nhằm tăng độ tan của tác chất trong nước mà không cần phải biến đổi chúng là sử dụng thêm một đồng dung môi hữu cơ. Các đồng dung môi hữu cơ này làm giảm mật độ liên kết hydrogen, do đó làm giảm khả năng tách các tác chất không phân cực ra khỏi dung môi. Trong thực tế, các đồng dung môi thường được sử dụng trong trường hợp này là các alcohol mạch ngắn, dimethylformamide (DMF), acetone, acetonitrile... Tuy nhiên, việc sử dụng thêm đồng dung môi hữu cơ có thể sẽ ảnh hưởng không tốt lên phản ứng, đặc biệt là các phản ứng có mặt các thành phần tích điện hoặc có độ phân cực cao.
- 2- Điều chỉnh pH: Biến đổi một tác chất trở thành dạng tích điện dương hoặc tích điện âm, nếu có thể được, sẽ làm tăng độ tan của nó trong nước. Do đó điều chỉnh pH của dung dịch cũng là một phương pháp làm tăng độ hòa tan của các chất điện ly yếu trong môi trường chứa nước. Tuy nhiên phương pháp này làm thay đổi cấu trúc hóa học của tác chất, do đó không được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ. Mặc dù vậy, trong một số trường hợp, sự có mặt của các nhóm chức ở dạng tích điện như carboxylate, sulfonate, ammonium... sẽ làm tăng tốc độ phản ứng. Một ưu điểm của phương pháp thay đổi độ hòa tan bằng cách điều chỉnh pH là sau khi phản ứng kết thúc, có thể điều chỉnh pH để kết tủa sản phẩm. Từ đó quá trình tách và tinh chế sản phẩm trở nên đơn giản hơn.
- 3- Sử dụng xúc tác chuyển pha: Một phương pháp thông dụng khác có thể làm tăng độ hòa tan của các chất hữu cơ trong nước là sử dụng xúc tác chuyển pha (*phase-transfer catalyst*), thường sử dụng trong trường

hợp này là các chất hoạt động bề mặt (*surfactant*). Đó là những phân tử lưỡng tính, chứa một đầu ái nước và một gốc kỵ nước. Trong nước, chúng có xu hướng phân bố sao cho hạn chế được tương tác giữa các gốc kỵ nước và các phân tử nước. Khi nồng độ chất hoạt động bề mặt đạt đến một giá trị gọi là nồng độ micelle tới hạn (*critical micelle concentration* - CMC), hiện tượng micelle hóa sẽ xảy ra. Các micelle trong trường hợp này thường có cấu trúc hình cầu với phần kỵ nước hướng vào trong và đầu ái nước hướng ra ngoài. Các phân tử tác chất tương tác với micelle tùy thuộc vào bản chất của chúng, trong đó tác chất phân cực phân bố ở trong micelle, tác chất phân cực trung bình phân bố gần bề mặt phân cực, và tác chất phân cực phân bố chủ yếu trên bề mặt phân cực của micelle. Nhờ đó, tác chất hòa tan hoặc phân tán trong nước dễ dàng hơn (6).

- 4- Tạo dẫn xuất tan trong nước: Một phương pháp khác được sử dụng để tăng độ hòa tan của các tác chất kém phân cực trong nước là gắn các nhóm ái nước vào phân tử kém phân cực. Phương pháp này không được sử dụng rộng rãi trong tổng hợp hữu cơ nói chung, nhưng lại đóng vai trò quan trọng trong các quá trình tổng hợp dược phẩm và trong y học. Do rất nhiều hoạt chất trong dược phẩm không tan trong nước, sẽ hạn chế hoạt tính sinh học của chúng, từ đó hạn chế khả năng ứng dụng của các dược phẩm này. Gắn thêm các nhóm ái nước sẽ cải thiện độ tan của chúng một cách đáng kể. Các nhóm ái nước có thể sử dụng rất đa dạng, từ những nhóm chức nhỏ như carboxylic acid hoặc amine, đến những chuỗi poly (ethylene glycol). Thông thường, việc gắn thêm nhóm chức như vậy chỉ là tạm thời, và các nhóm này phải có khả năng tách ra khỏi tác chất dễ dàng nhờ phương pháp hóa học hoặc nhờ tác dụng của enzyme (1).

Chương này sẽ tập trung giới thiệu các quá trình tổng hợp hữu cơ đã và đang được nghiên cứu thực hiện trong dung môi xanh là nước hoặc các hệ dung môi có chứa nước. Trong đó, chú trọng các phản ứng hữu cơ có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp hoặc ở dạng đồng thể hoặc ở dạng dị thể. Ngoài ra, các phản ứng hữu cơ sử dụng các xúc tác acid - base thông thường, hoặc các phản ứng không sử dụng xúc tác được thực hiện trong môi trường chứa nước cũng sẽ được giới thiệu ở đây. Sau đó là phần giới thiệu các phản ứng polymer hóa thực hiện trong môi trường chứa nước, bao gồm các phản ứng polymer hóa sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp dạng mở vòng metathesis (*ring opening metathesis polymerization* - ROMP), các phản ứng polymer hóa hợp chất alkyne, các phản ứng polymer hóa gốc tự do không chế được (*controlled free-radical polymerization*) loại ATRP (*atom transfer radical polymerization*). Ở chương này sẽ chú trọng giới thiệu các

phản ứng đã và đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới nhưng chưa được giới thiệu chi tiết trong các giáo trình “Hóa hữu cơ” cơ bản.

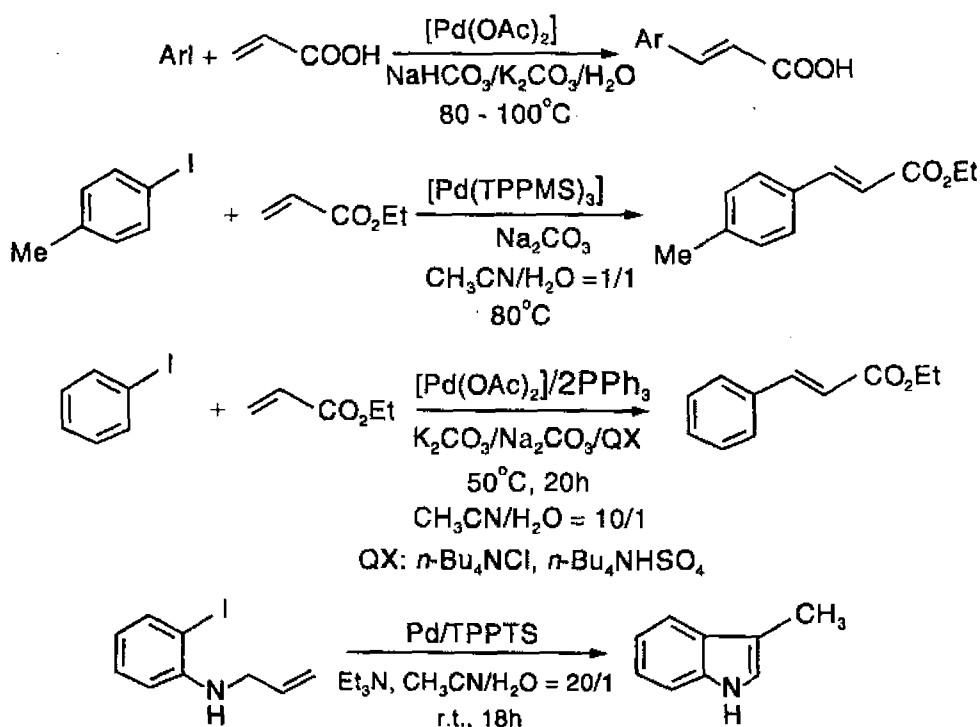
3.2 CÁC PHẢN ỨNG SỬ DỤNG XÚC TÁC PHỨC KIM LOẠI CHUYỂN TIẾP

3.2.1 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu

Một trong những phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu đã và đang được quan tâm nghiên cứu là phản ứng ghép đôi Heck, do nhiều sản phẩm hóa chất tinh khiết hoặc các hóa chất có hoạt tính sinh học được tổng hợp nhờ phản ứng Heck. Các phản ứng Heck thường được thực hiện trong các dung môi hữu cơ truyền thống như dimethylformamide (DMF), dimethylacetamide (DMA), acetonitrile... và chỉ xét về mặt hiệu suất phản ứng và độ chọn lọc của sản phẩm thì các phản ứng thực hiện trong những dung môi hữu cơ này đáp ứng tốt các yêu cầu của một quá trình tổng hợp hữu cơ. Như đã giới thiệu ở các chương trước, xúc tác sử dụng cho phản ứng này là các phức palladium hoặc ở dạng đồng thể hoặc ở dạng dị thể. Một số xúc tác phức palladium có thể bị phân hủy trong môi trường chứa nước. Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu sau đó cho thấy trong nhiều trường hợp, xúc tác cho phản ứng Heck có thể ổn định trong môi trường chứa nước, và phản ứng Heck còn có thể được tăng tốc khi có mặt nước. Tỷ lệ nước sử dụng trong hệ dung môi có thể thay đổi từ vài phần trăm nước đến nước nguyên chất, tùy thuộc vào từng phản ứng và từng loại xúc tác cụ thể. Trong một số trường hợp có thể sử dụng thêm xúc tác chuyển pha để tăng độ tan hoặc độ phân tán cho tác chất, tuy nhiên rất nhiều trường hợp phản ứng có thể xảy ra hiệu quả mà không cần có mặt xúc tác chuyển pha.

Các công trình nghiên cứu về thực hiện phản ứng Heck trong môi trường chứa nước được bắt đầu vào khoảng những năm đầu của thập kỷ 1990. Tác giả Beletskaya đã thực hiện thành công phản ứng ghép đôi giữa iodobenzene và acrylic acid hình thành cinnamic acid trong nước nguyên chất ở nhiệt độ khoảng 80 - 100°C, sử dụng xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ với sự có mặt của base là NaHCO_3 hoặc K_2CO_3 (7). Tác giả Casalanovo sau đó đã thực hiện phản ứng tương tự giữa 4-iodotoluene và ethyl acrylate trong hỗn hợp dung môi acetonitrile/nước (1:1), sử dụng xúc tác phức palladium của triphenylphosphine được sulfate hóa thành dạng ligand hòa tan. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 80°C và đạt được hiệu suất 65% (8). Tác giả Genet cũng dùng hệ xúc tác tương tự, trong đó phức palladium được điều chế ngay trong quá trình phản ứng (*in situ*) bằng cách sử dụng $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và triphenylphosphine được sulfate hóa (trisodium 3,3',3''-phosphinetriyl-tribenzenesulfonate). Phản ứng Heck nội phân tử được thực hiện trong hệ dung môi acetonitrile/nước (20:1), với sự có mặt của base là triethylamine.

Phản ứng xảy ra ở nhiệt độ thường trong thời gian 18h, đạt hiệu suất 97% (9). Tác giả Jeffery sau đó phát hiện ra rằng phản ứng ghép đôi giữa iodobenzene và ethyl acrylate xảy ra hiệu quả hơn một cách đáng kể khi có mặt của nước. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 20h, với hệ xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và ligand là triphenylphosphine, base sử dụng trong quá trình là K_2CO_3 hoặc Na_2CO_3 , với sự có mặt của các xúc tác chuyển pha như các muối ammonium bậc bốn. Kết quả nghiên cứu cho thấy nếu chỉ sử dụng dung môi là acetonitrile thì phản ứng chỉ đạt hiệu suất 15%, tuy nhiên nếu sử dụng hệ dung môi là acetonitrile/nước (10:1) thì hiệu suất thu ethyl cinnamate tăng đến 96% trong cùng điều kiện (H.3.1) (10).

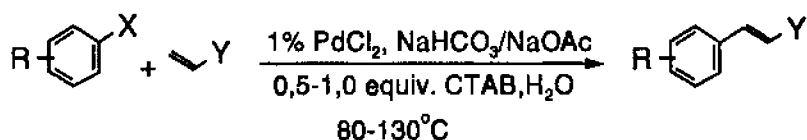


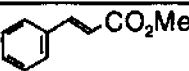
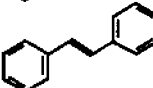
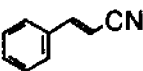
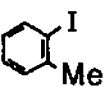
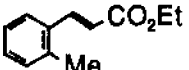
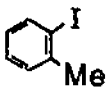
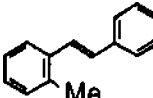
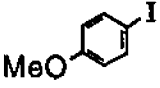
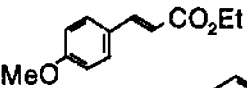
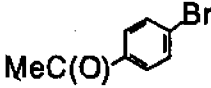
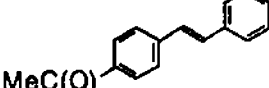
Hình 3.1 Những công trình nghiên cứu tiêu biểu đầu tiên thực hiện phản ứng Heck trong môi trường chứa nước

Từ những công trình nghiên cứu ban đầu về thực hiện phản ứng Heck trong môi trường chứa nước nói trên, cho đến nay đã có hàng ngàn công trình khác quan tâm nghiên cứu vấn đề này. Các nghiên cứu mở đầu thường sử dụng các hệ ligand trên cơ sở phosphine đã được chuyển hóa thành dẫn xuất tan trong nước. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, các hệ xúc tác không chứa phosphine và các hệ xúc tác không chứa ligand trong môi trường nước được quan tâm nghiên cứu nhiều hơn. Tác giả Sengupta đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Heck của một số dẫn xuất iodobenzene và

bromobenzene với methyl acrylate, ethyl acrylate, styrene hoặc acrylonitrile trong dung môi là nước nguyên chất (11). Phản ứng được thực hiện với xúc tác PdCl_2 không cần sử dụng thêm ligand, tuy nhiên cần phải sử dụng thêm xúc tác chuyển pha là CTAB (*cetyltrimethylammonium bromide*) nhằm tăng độ tan hoặc độ phân tán của tác chất trong nước (bảng 3.1). Các phản ứng cho hiệu suất cao, hầu hết trên 80%, đều cao hơn hoặc ít nhất là tương đương so với phản ứng thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường. Trong trường hợp dẫn xuất của bromobenzene, phản ứng xảy ra khó khăn hơn, cần nhiệt độ lên đến 130°C . Có thể sử dụng xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ thay cho PdCl_2 trong những trường hợp này mà hiệu quả vẫn không thay đổi.

Bảng 3.1 Phản ứng Heck trong nước với xúc tác không ligand



STT	ArX	Nhiệt độ ($^\circ\text{C}$)	Thời gian (h)	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1		80	2		95
2		80	3		89
3		80	2		83
4		100	13		87
5		100	20		80
6		100	10		82
7		130	12		80

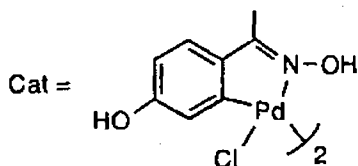
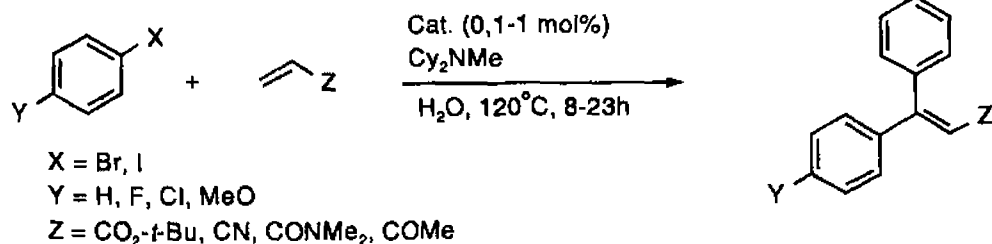
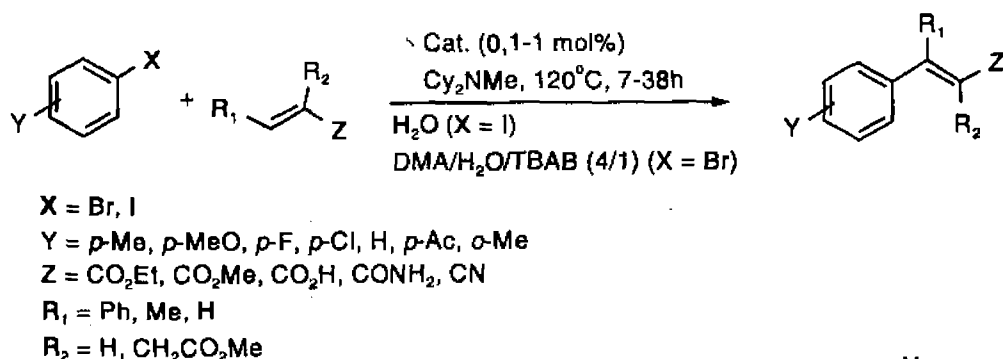
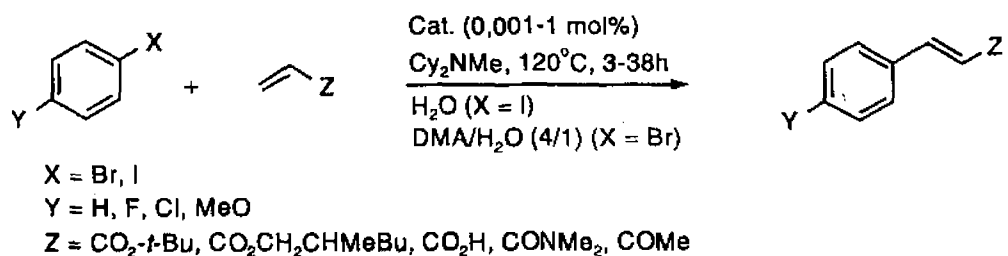
Tác giả Najera cũng nghiên cứu thực hiện phản ứng Heck của rất nhiều dẫn xuất của iodobenzene hoặc bromobenzene chứa các nhóm thế khác nhau trong môi trường chứa nước với hệ xúc tác chứa ligand không thuộc họ phosphine. Phản ứng sử dụng xúc tác phức palladium với *p*-

hydroxyacetophenone oxime ở dạng dimer (H.3.2). Hàm lượng xúc tác sử dụng dưới 1 mol%, có thể thấp đến 0,001 mol%, với sự có mặt của base là dicyclohexylmethylamine. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ 120°C trong dung môi là nước nguyên chất hoặc hỗn hợp của nước với dimethylacetamide ở các tỷ lệ khác nhau, có thể có hoặc không có mặt xúc tác chuyển pha tetrabutylammonium bromide, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất ban đầu và hệ dung môi sử dụng. Hiệu suất thu sản phẩm có thể lên đến 94%. Tác giả cũng nghiên cứu khả năng tái sử dụng xúc tác phức palladium này trong môi trường chứa nước. Kết quả cho thấy xúc tác vẫn còn hoạt tính tương tự xúc tác mới sau bốn lần sử dụng (12-14).

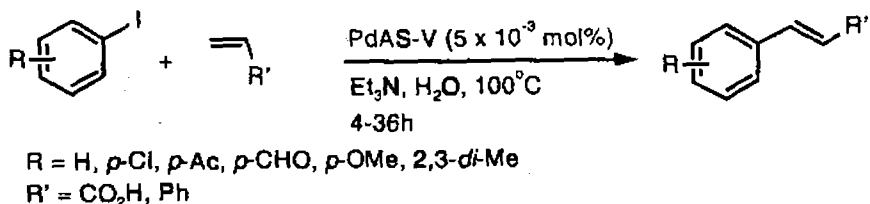
Nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác cho trường hợp phản ứng thực hiện trong môi trường chứa nước, việc cố định xúc tác phức palladium lên các chất mang khác nhau cũng được quan tâm nghiên cứu. Cả trường hợp xúc tác trên cơ sở phosphine và xúc tác không sử dụng phosphine đều được nghiên cứu. Tác giả Ikegami đã nghiên cứu cố định ligand họ triphenyl phosphine lên một loại polymer ái nước là poly[(*N*-isopropylacrylamide)_{10-co}-(4-diphenylstyrylphosphine)], từ đó tạo phức với palladium để hình thành xúc tác rắn có tính ái nước (H.3.3) (15). Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng Heck của các dẫn xuất từ iodobenzene chứa các nhóm thế khác nhau, thực hiện trong môi trường nước nguyên chất ở 100°C với sự có mặt của base là triethylamine. Phản ứng được thực hiện trong khoảng thời gian từ 4 - 36h, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất ban đầu, với hiệu suất có thể đạt đến 97%. Tác giả cũng nghiên cứu quá trình thu hồi và tái sử dụng xúc tác cho trường hợp phản ứng giữa iodobenzene và *tert*-butyl acrylate, và kết quả cho thấy xúc tác không mất hoạt tính trong quá trình sử dụng. Ngoài ra, sử dụng xúc tác rắn này trong môi trường chứa nước, tác giả còn điều chế được resveratrol, một hợp chất có hoạt tính chống ung thư với hiệu suất 93% ở giai đoạn phản ứng Heck và 75% tổng cộng cho toàn bộ quá trình.

Tác giả Najera nói trên cũng nghiên cứu cố định xúc tác phức không chứa ligand họ phosphine lên chất mang polymer để sử dụng cho phản ứng Heck trong môi trường chứa nước (H.3.4) (16). Quá trình điều chế xúc tác được bắt đầu từ phản ứng giữa nhựa poly(styrene-alt-maleic anhydride) với di-(2-pyridyl)methylamine trong hỗn hợp acetone và nước ở nhiệt độ sôi trong thời gian một ngày. Sản phẩm polymer chứa nhóm chức thu được sẽ tham gia phản ứng tạo phức với Na₂PdCl₄ trong methanol ở nhiệt độ phòng trong thời gian hai ngày. Xúc tác palladium rắn được sử dụng cho phản ứng Heck giữa các dẫn xuất từ iodobenzene hoặc bromobenzene với styrene hoặc *tert*-butyl acrylate trong dung môi nước nguyên chất. Quá trình phản

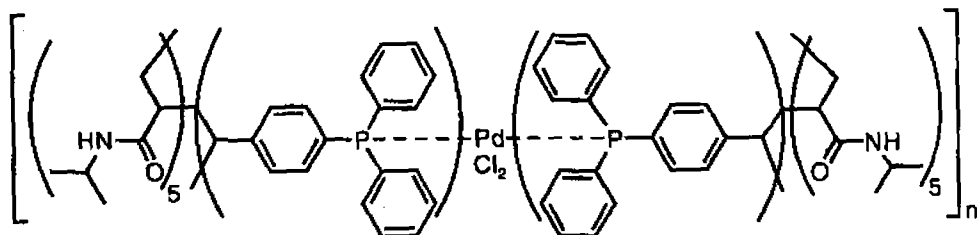
ứng cần có mặt xúc tác chuyển pha là tetra-*n*-butylammonium bromide (TBAB) với base sử dụng là diisopropylamine (DIA). Các phản ứng xảy ra với hiệu suất đạt được có thể lên đến 99%. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo mà hoạt tính không giảm đáng kể. Ví dụ trường hợp phản ứng giữa 4-chloriodobenzene và *tert*-butyl acrylate, xúc tác có thể được sử dụng bốn lần và phản ứng vẫn cho hiệu suất 92% ở lần sử dụng thứ tư.



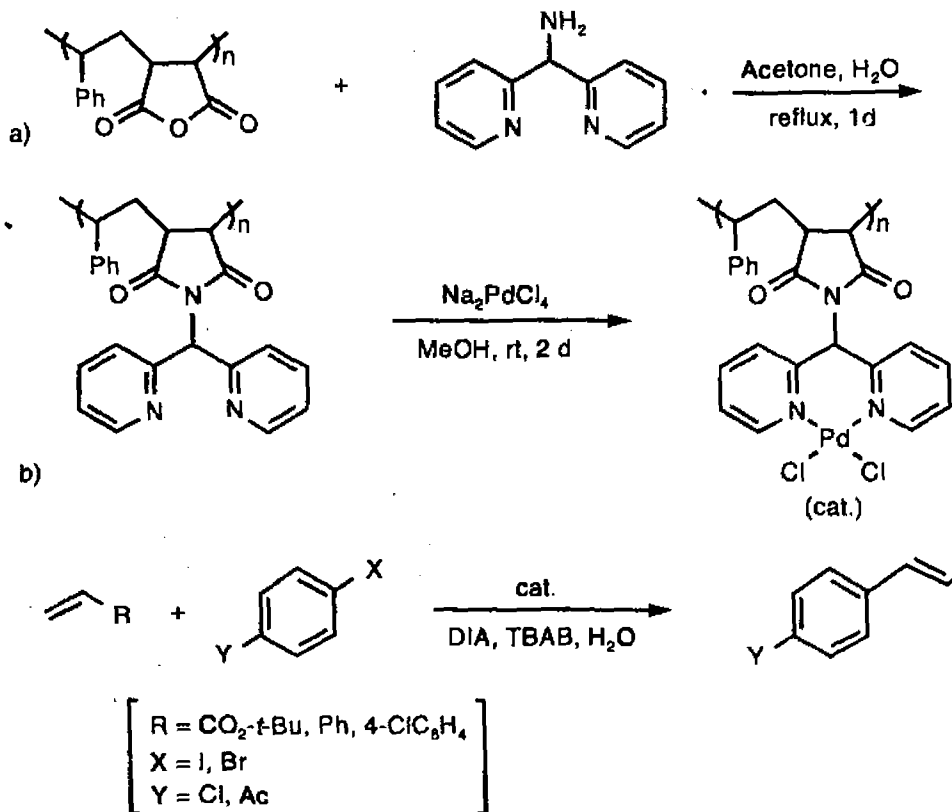
Hình 3.2 Phản ứng Heck thực hiện trong môi trường chứa nước với xúc tác phức palladium dạng oxime



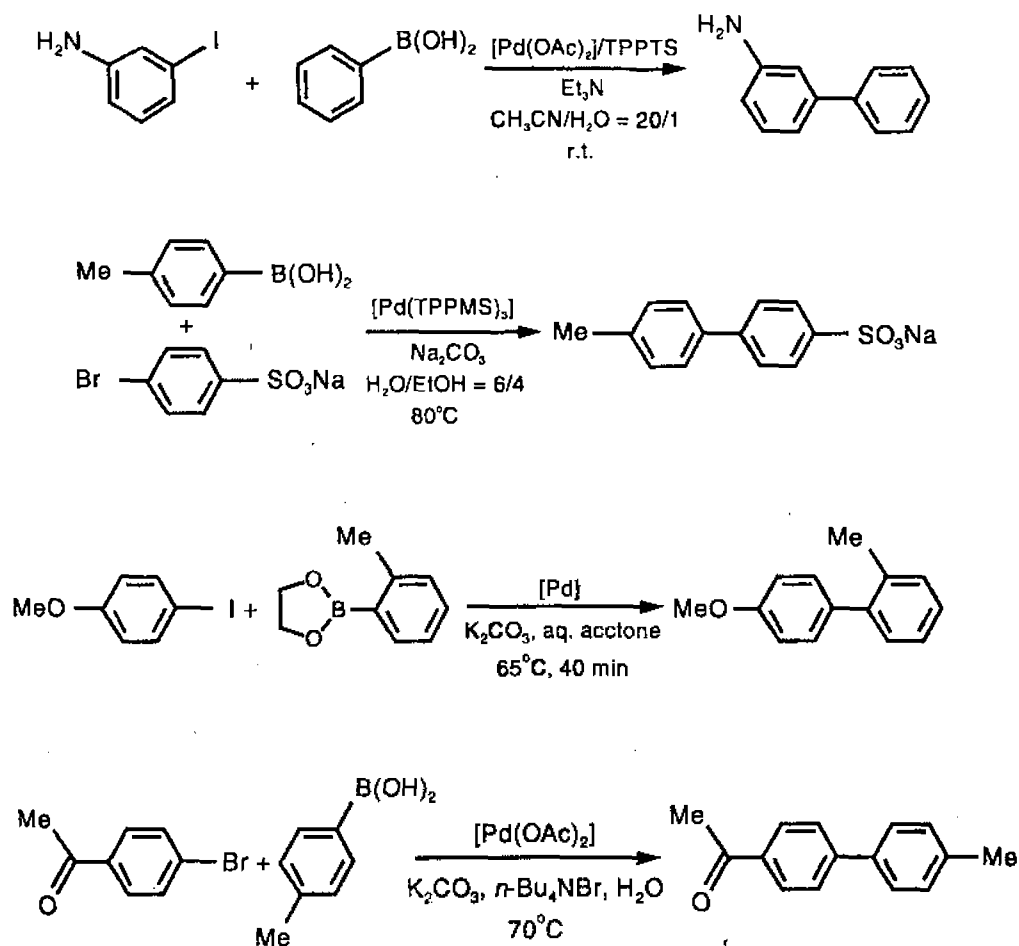
PdAS-V =



Hình 3.3 Xúc tác phức palladium trên cơ sở phosphine cố định trên polymer ái nước sử dụng cho phản ứng Heck trong dung môi nước



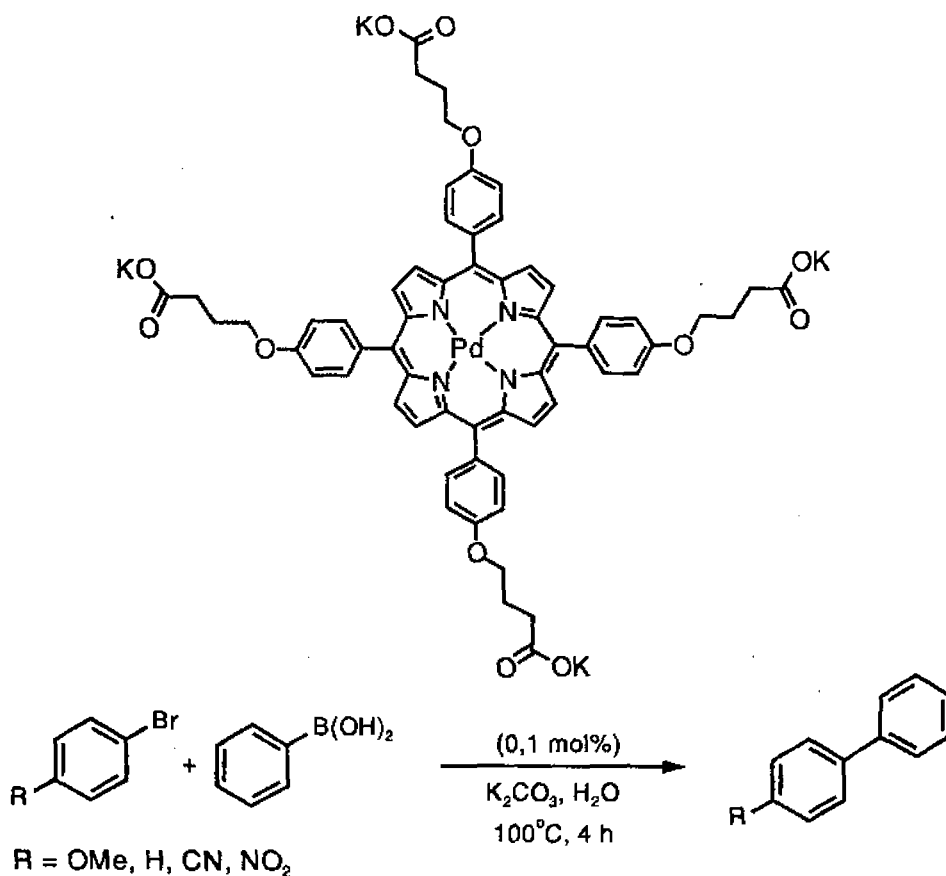
Hình 3.4 Xúc tác phức palladium không chứa phosphine cố định trên chất mang polymer (a) sử dụng cho phản ứng Heck trong dung môi nước (b)



Hình 3.5 Các nghiên cứu tiêu biểu đầu tiên thực hiện phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước

Bên cạnh phản ứng Heck, một loại phản ứng ghép đôi hình thành liên kết carbon-carbon khác cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng Suzuki, với sản phẩm hình thành là các dẫn xuất chứa biphenyl. Các nghiên cứu tiêu biểu đầu tiên cũng được thực hiện vào đầu những năm 1990, cùng với việc nghiên cứu phản ứng Heck trong môi trường chứa nước (H.3.5). Các nghiên cứu này cũng sử dụng các xúc tác phức palladium với phosphine, hoặc được điều chế trước khi thực hiện phản ứng, hoặc được hình thành ngay trong quá trình phản ứng từ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ và các ligand họ phosphine. Các ligand này cũng đã được chuyển thành dẫn xuất tan trong nước, chủ yếu là được sulfate hóa. Các phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi nước nguyên chất hoặc hỗn hợp giữa nước và acetone, acetonitrile, ethanol với các tỷ lệ khác nhau. Các base sử dụng

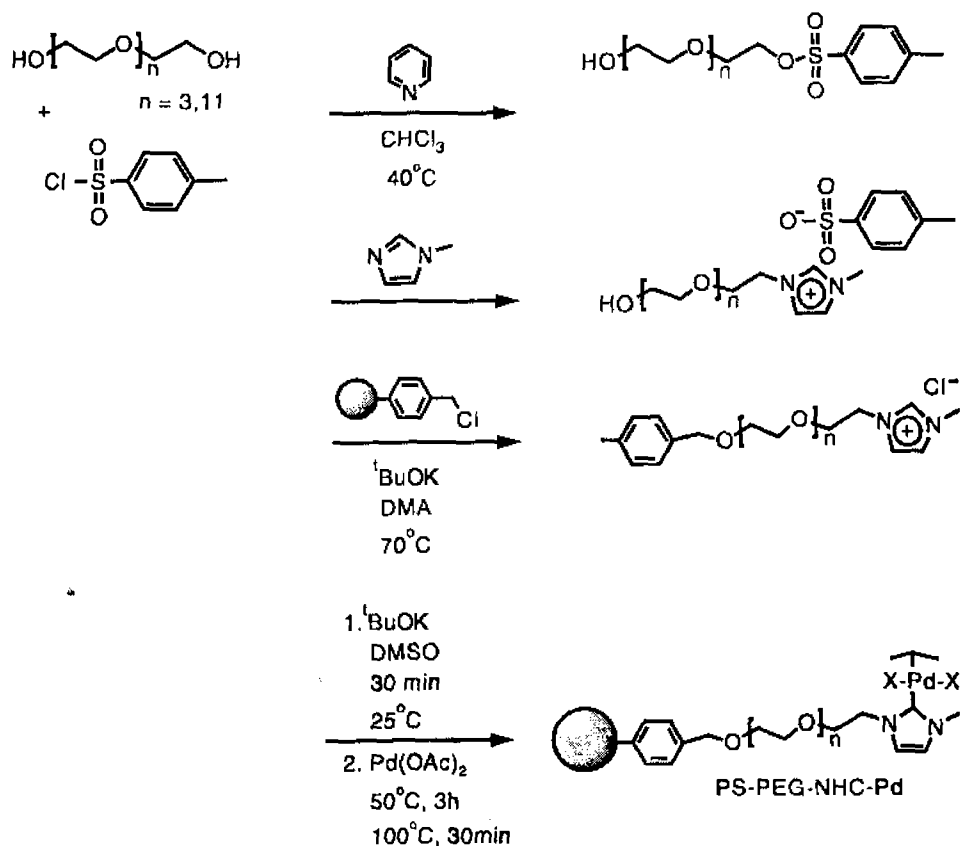
cho phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước cũng đa dạng, từ các base vô cơ như Na_2CO_3 , K_2CO_3 đến các base hữu cơ như triethylamine. Trong một số trường hợp, xúc tác chuyển pha là các muối ammonium bậc bốn được sử dụng để tăng độ tan hoặc độ phân tán của tác chất. Tuy nhiên, cũng như đối với phản ứng Heck, trong nhiều trường hợp xúc tác chuyển pha cũng không cần thiết cho phản ứng (17).



Hình 3.6 Phản ứng Suzuki thực hiện trong môi trường chứa nước với xúc tác phức palladium trên cơ sở porphyrin

Trong những năm gần đây, các xúc tác trên cơ sở phosphine ít được quan tâm nghiên cứu, do tính độc hại cũng như chi phí cao của các ligand họ phosphine. Các phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước do đó cũng được nghiên cứu thực hiện với các xúc tác không phosphine hoặc không ligand. Tác giả Kostas đã nghiên cứu điều chế xúc tác phức palladium trên cơ sở porphyrin làm xúc tác cho phản ứng Suzuki giữa các dẫn xuất của bromobenzene chứa các nhóm thế khác nhau với phenylboronic acid (H.3.6)

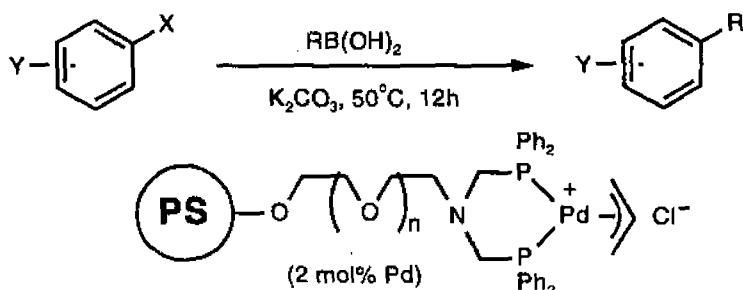
(18). Trong đó, cấu trúc của porphyrin chứa các nhóm chức là muối carboxylate, giúp cho xúc tác tan được trong môi trường chứa nước. Các phản ứng được thực hiện trong nước nguyên chất ở 100°C trong thời gian phản ứng 4h, với sự có mặt của base là K_2CO_3 . Trong điều kiện này, các phản ứng cho hiệu suất vào khoảng 83 - 99%, và hiệu suất 99% sẽ đạt được khi trong phân tử dẫn xuất bromobenzene chứa nhóm thế hút điện tử mạnh. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được trích ly ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng hexane. Dung dịch nước chứa xúc tác sẽ được thu hồi và tái sử dụng ba lần, tuy nhiên hoạt tính giảm sau mỗi lần tái sử dụng.



Hình 3.7 Tổng hợp xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer ái nước sử dụng cho phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước

Để có thể dễ dàng thu hồi và tái sử dụng xúc tác, các xúc tác phức palladium cho phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước được nghiên cứu cố định lên các chất mang rắn. Tác giả Lee đã nghiên cứu tổng hợp chất mang polymer có tính ái nước trên cơ sở polystyrene-g-polyethylene glycol-NHC (NHC: N-Heterocyclic carbene). Từ đó, làm cơ sở để tổng hợp các xúc

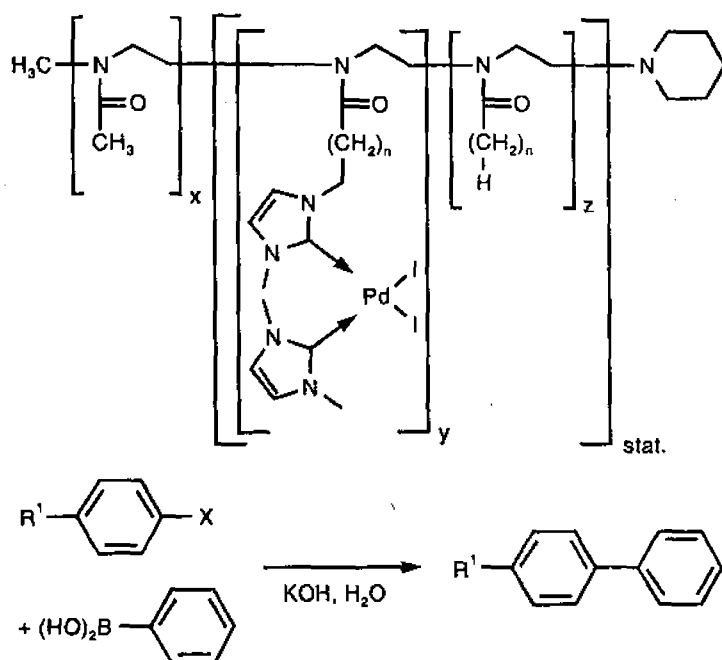
tác palladium tương ứng (H.3.7) (19). Quá trình được bắt đầu từ polyethylene glycol, thực hiện phản ứng tosylate hóa, sau đó là phản ứng với 1-methyl imidazole để hình thành muối imidazolium tương ứng. Tiếp theo, sản phẩm được cố định lên nhựa Merrifield, vào tạo phức bằng cách sử dụng $\text{Pd}(\text{OAc})_2$. Chuỗi polyethylene glycol ái nước có mặt trong cấu trúc xúc tác sẽ giúp cho quá trình phản ứng trong môi trường chứa nước xảy ra thuận lợi hơn. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng Suzuki của các dẫn xuất từ iodobenzene chứa các nhóm thế khác nhau với phenylboronic acid trong nước nguyên chất, với hàm lượng xúc tác khoảng 2 mol%. Phản ứng được thực hiện ở 50°C trong thời gian 12h, với sự có mặt của base là Cs_2CO_3 . Phản ứng của iodobenzene cho hiệu suất 91% trong điều kiện nói trên, và các dẫn xuất chứa nhóm thế hút điện tử cho hiệu suất cao hơn, có thể đạt 99%. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng, thu hồi và tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo bốn lần mà hoạt tính giảm không đáng kể.



Hình 3.8 Phản ứng Suzuki thực hiện trong nước sử dụng xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer ái nước

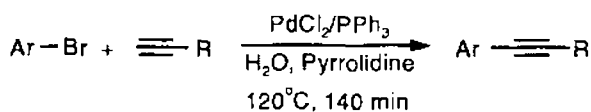
Cũng nghiên cứu cố định xúc tác phức palladium lên chất mang polymer ái nước để sử dụng làm xúc tác cho phản ứng Suzuki trong môi trường chứa nước, tác giả Uozumi đã điều chế xúc tác bắt đầu từ chất mang polystyrene. Trong đó, phức palladium trên cơ sở phosphine được liên kết với chất mang rắn thông qua một chuỗi polyethylene glycol nhằm tăng cường tính ái nước của xúc tác (H.3.8) (20). Xúc tác được sử dụng cho phản ứng Suzuki của 8 dẫn xuất aryl halide và 12 dẫn xuất từ phenyl boronic acid, hình thành 96 sản phẩm là dẫn xuất của biaryl chứa các nhóm thế tương ứng. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi là nước nguyên chất ở nhiệt độ 50°C trong thời gian phản ứng 12h, sử dụng 2 mol% xúc tác palladium với sự có mặt của base là K_2CO_3 . Trong điều kiện phản ứng như vậy, hầu hết các phản ứng đều cho độ chuyển hóa trên 99%, một vài trường hợp cho độ chuyển hóa 94%. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, được thu hồi và tái sử dụng cho các phản

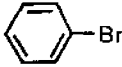
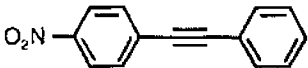
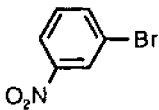
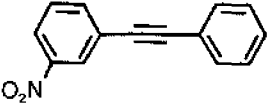
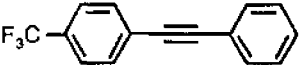
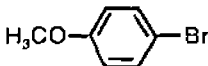
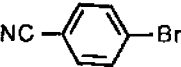
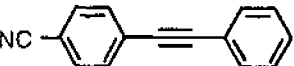
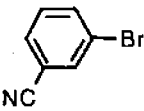
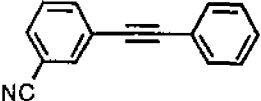
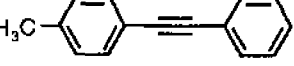
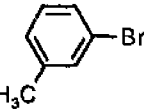
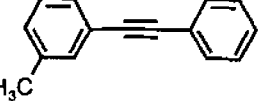
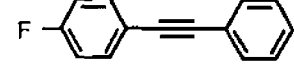
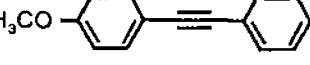
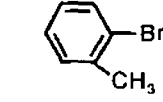
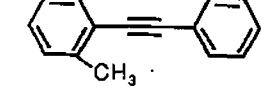
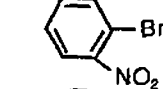
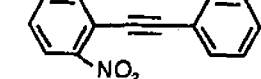
ứng tiếp theo mà hoạt tính không thay đổi đáng kể. Ví dụ trường hợp phản ứng giữa iodobenzene và phenylboronic acid, trong điều kiện phản ứng như trên, vẫn đạt được độ chuyển hóa 99% cho lần tái sử dụng xúc tác thứ ba.



Hình 3.9 Phản ứng Suzuki sử dụng xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer

Tác giả Weberskirch tổng hợp một loại xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer khác để sử dụng cho phản ứng Suzuki thực hiện trong dung môi là nước nguyên chất. Chất mang ở đây là copolymer giữa các đơn vị trên cơ sở 2-oxazoline và *N*-heterocyclic carbenes (NHC) (H.3.9) (21). Quá trình điều chế xúc tác này bao gồm ba giai đoạn: (i) điều chế ba monomer từ phản ứng giữa 2-oxazoline và *N*-heterocyclic carbenes, (ii) thực hiện phản ứng đồng trùng hợp giữa các monomer mang nhóm chức này với các monomer 2-methyl-2-oxazoline và 2-alkyl-2-oxazoline, và (iii) tạo phức palladium họ carbene của sản phẩm copolymer điều chế được. Tác giả nghiên cứu sử dụng xúc tác này cho phản ứng Suzuki trong các điều kiện phản ứng khác nhau: nhiệt độ thay đổi từ 50 - 110°C, thời gian phản ứng từ 20 - 300 phút, hàm lượng xúc tác từ 0,1 - 1 mol%, và sử dụng các dẫn xuất với các nhóm thế khác nhau. Hầu hết các phản ứng đều cho hiệu suất cao, có trường hợp phản ứng đạt hiệu suất trên 95% ngay ở hàm lượng xúc tác 0,1 mol% ở nhiệt độ 80°C sau thời gian 180 phút.

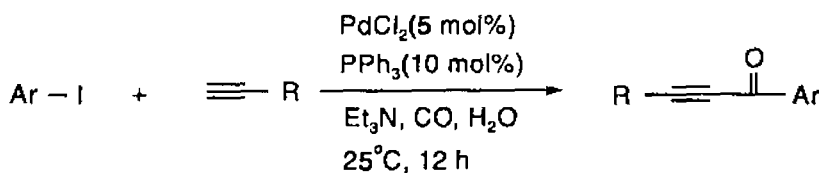
Bảng 3.2 Phản ứng ghép đôi Sonogashira thực hiện trong dung môi là nước

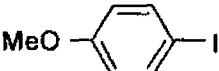
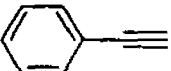
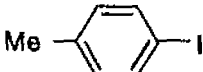
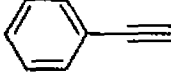
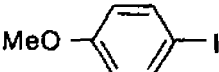
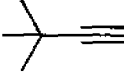
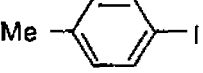
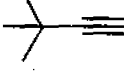
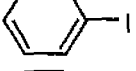
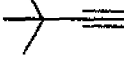
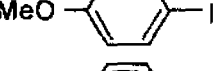
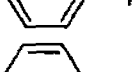
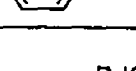
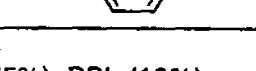
STT	Aryl bromide	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			86
2			97
3			91
4			95
5			71
6			93
7			87
8			93
9			91
10			90
11			92
12			57
13			60

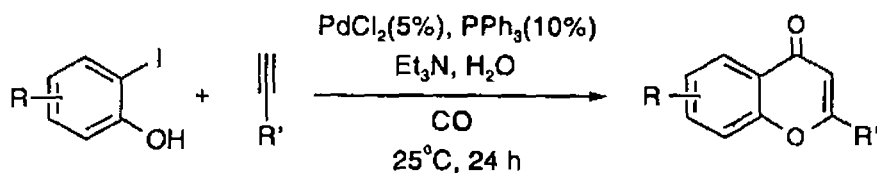
Một loại phản ứng ghép đôi hình thành liên kết carbon-carbon khác cũng đã được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng ghép đôi Sonogashira giữa các dẫn xuất arylhalide và các hợp chất alkyne đầu mạch. Đây cũng là một trong những phản ứng được sử dụng để xây dựng bộ khung carbon của những hợp chất có hoạt tính sinh học hoặc những hợp chất được sử dụng trong công nghệ vật liệu. Phản ứng này hoạt động hiệu quả trong nhiều dung môi khác nhau, tuy nhiên ngoài xúc tác palladium thường cần sự có mặt của muối đồng. Tác giả Liu đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Sonogashira của các dẫn xuất từ bromobenzene với phenylacetylene trong dung môi là nước với xúc tác là PdCl_2 có mặt ligand triphenylphosphine (bảng 3.2) (22). Phản ứng sử dụng thêm base là pyrrolidine, được thực hiện ở 120°C trong thời gian 140 phút, ở hàm lượng xúc tác 2 mol%. Điểm đặc biệt của phương pháp này ngoài việc sử dụng dung môi nước là phản ứng xảy ra không cần sử dụng thêm muối đồng như những trường hợp khác. Hầu hết các phản ứng xảy ra với hiệu suất cao tương tự với trường hợp sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường theo phương pháp truyền thống trước đây (bảng 3.2). Bên cạnh đó, nhiều nhóm chức khác nhau vẫn có thể không bị phân hủy hay biến đổi trong quá trình phản ứng.

Một loại phản ứng thuộc họ Sonogashira khác được quan tâm nghiên cứu, trong đó các dẫn xuất aryl halide phản ứng với các hợp chất alkyne đầu mạch trong bầu khí quyển CO để hình thành các hợp chất alkynyl ketone (gọi là *phản ứng carbonylative sonogashira*). Đây cũng là các hợp chất trung gian quan trọng trong các quá trình tổng hợp nên một số hoạt chất cho ngành dược phẩm hoặc hóa chất nông nghiệp. Các phản ứng này sử dụng các xúc tác palladium, cần có mặt một base, có thể sử dụng hoặc không sử dụng muối đồng làm chất đồng xúc tác (*cocatalyst*). Trước đây, phản ứng được thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường. Tác giả Yang đã nghiên cứu thực hiện phản ứng trong dung môi là nước nguyên chất, sử dụng PdCl_2 làm xúc tác ở hàm lượng 5 mol% và có mặt ligand họ phosphine (bảng 3.3) (23). Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 12h, hầu hết đạt hiệu suất tương đối cao. Bên cạnh đó, quá trình phản ứng này thực hiện trong môi trường chứa nước cũng đã được tác giả sử dụng để tổng hợp các hợp chất flavone, là những hợp chất có cấu trúc tương tự những flavone có nguồn gốc từ thiên nhiên (H.3.10). Tác giả đi từ các dẫn xuất của *o*-iodophenol, thực hiện phản ứng với các alkyne đầu mạch bằng quy trình nói trên. Sau đó là giai đoạn đóng vòng nội phân tử, xảy ra đồng thời trong cùng một bình phản ứng (*one-pot*) với giai đoạn trước. Hầu hết các phản ứng khảo sát cũng cho hiệu suất từ trung bình đến cao, có trường hợp đạt đến 95%.

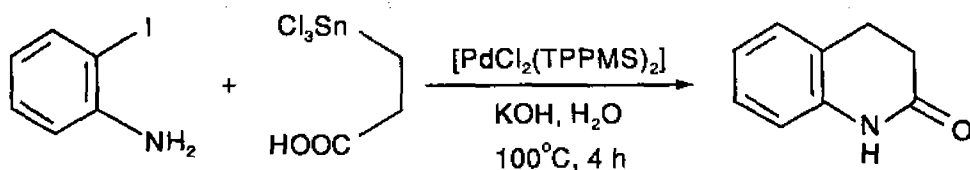
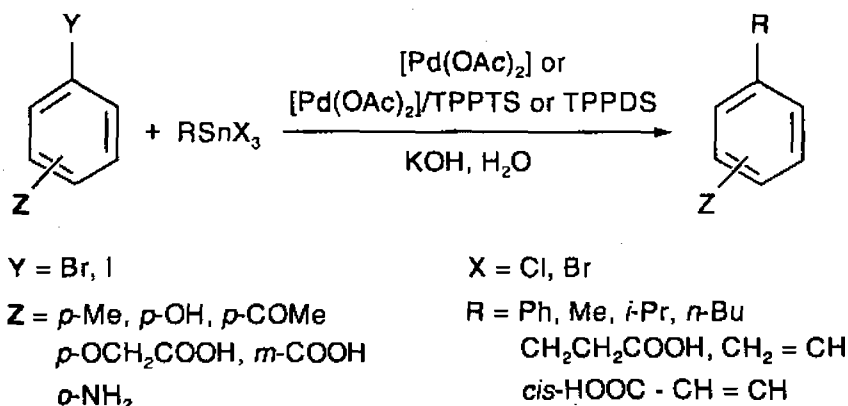
Bảng 3.3 Phản ứng ghép đôi carbonylative Sonogashira thực hiện trong dung môi là nước



STT	Aryl-I	Acetylene	Hiệu suất (%)
1			87
2			80
3			95
4			96
5			90
6		$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ 	92
7		$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ 	90
8		$n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ 	93
9			92
10			60



Hình 3.10 Tổng hợp các hợp chất họ flavone bằng phản ứng carbonylative Sonogashira thực hiện trong dung môi là nước

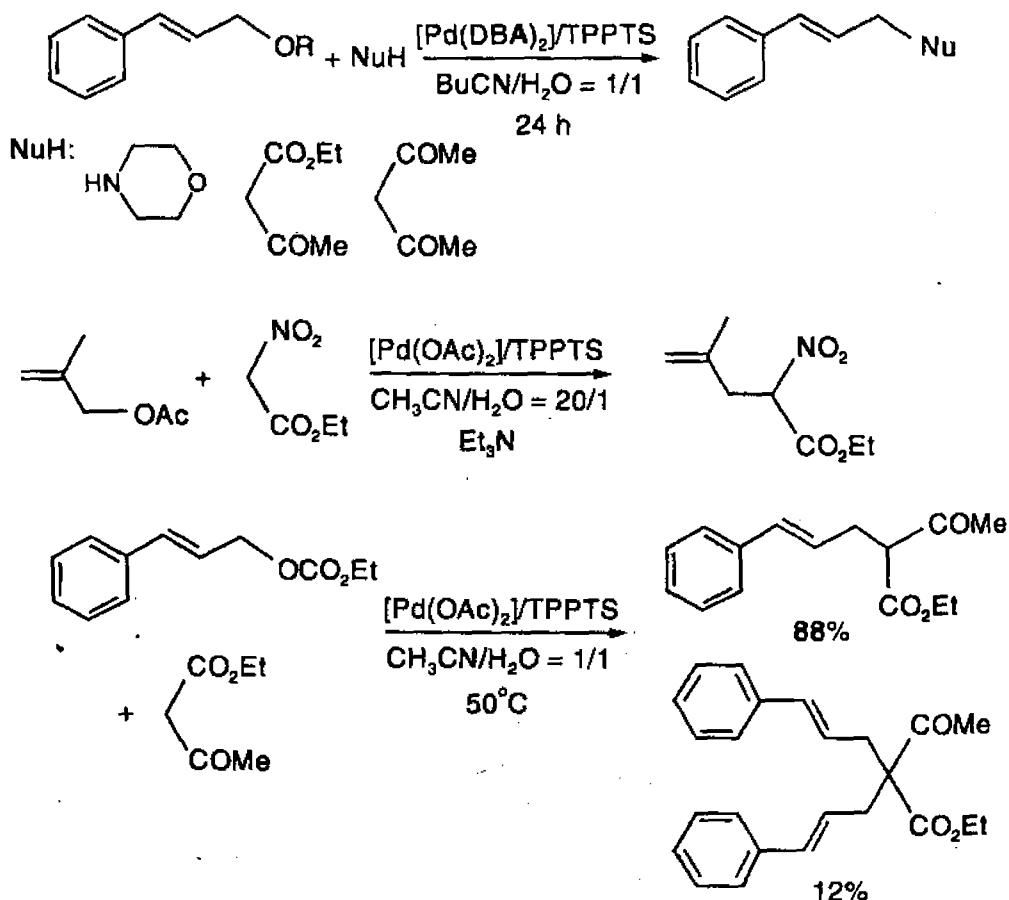


Hình 3.11 Phản ứng Stille thực hiện trong dung môi là nước

Một loại phản ứng ghép đôi khác hình thành liên kết carbon-carbon sử dụng xúc tác palladium cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng ghép đôi Stille. Đây là phản ứng giữa các hợp chất aryl halide hoặc vinyl halide với các hợp chất cơ thiếc (*organotin*). Thông thường, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi dimethylformamide (DMF), sử dụng xúc tác palladium có mặt phosphine hoặc không có mặt phosphine. Các tác giả Collum và Beletskaya đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Stille của các dẫn xuất từ iodobenzene chứa các nhóm thế khác nhau (H.3.11) (24, 25). Xúc tác được sử dụng là các muối $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ hoặc PdCl_2 , có mặt các ligand họ phosphine đã được sulfate hóa để tăng tính ái nước. Phản ứng được thực hiện ở 100°C với sự có mặt của base là KOH, thu được sản phẩm với hiệu suất tương đương với trường hợp thực hiện trong dung môi DMF.

Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon khác sử dụng xúc tác palladium cũng có thể thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng Tsuji-Trost, hay còn gọi là phản ứng alkyl hóa allylic (allylic alkylation). Đây cũng là một trong những phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon quan trọng, sử dụng để điều chế ra các hợp chất có hoạt tính sinh học hoặc các hợp chất trung gian cho nhiều quá trình tổng hợp hữu cơ khác. Các tác nhân ái nhân trên cơ sở carbon hoặc trên cơ sở di tổ đều có thể được sử dụng. Tác giả Sinou đã nghiên cứu thực hiện các phản ứng này trong môi trường chứa nước, với các hệ dung môi như acetonitrile/nước

theo các tỷ lệ khác nhau, hoặc hệ dung môi butyronitrile/nước. Tương tự như những trường hợp khác, các ligand họ phosphine cũng được chuyển hóa thành dẫn xuất sulfate hóa nhằm tăng tính ái nước cho hệ xúc tác. Thông thường, các phản ứng này cần thêm phụ gia như K_2CO_3 hoặc các amine, trong một số trường hợp các base hữu cơ mạnh có kích thước không gian lớn như diazabicycloundecene (DBU) cho hiệu quả tốt hơn (26).



Hình 3.12 Phản ứng Tsuji-Trost thực hiện trong dung môi là nước

3.2.2 Các phản ứng hydrogen hóa

Nghiên cứu các phản ứng hydrogen hóa là một trong những hướng được nghiên cứu nhiều nhất của lĩnh vực phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp. Có nhiều nguyên nhân đã thúc đẩy hướng nghiên cứu này từ những thập kỷ trước đây. Nguyên nhân đầu tiên là nhiều hợp chất hữu cơ đã được tổng hợp từ quá trình hydrogen hóa, ví dụ các hóa chất của ngành sản xuất dược phẩm, thuốc trừ sâu, hương liệu, các chất mang mùi...

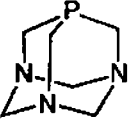
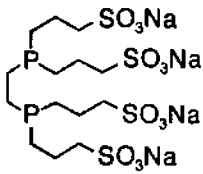
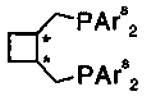
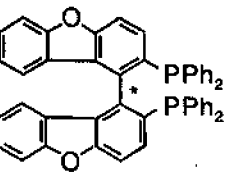
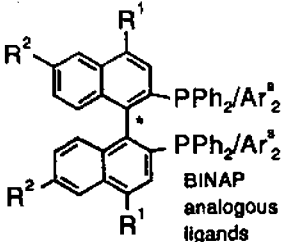
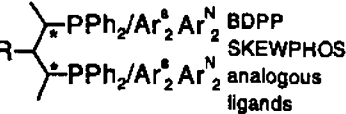
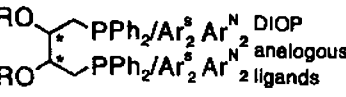
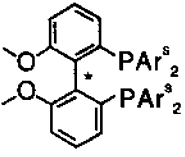
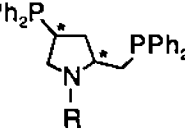
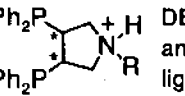
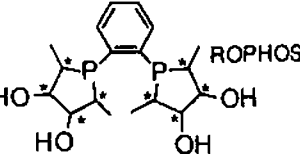
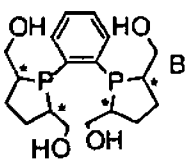
Việc hoạt hóa hydrogen liên quan đến các quá trình chuyển hóa quan trọng khác trong công nghiệp, cũng là một nguyên nhân. Hydrogen là phân tử rất hoạt động và phản ứng hydrogen hóa thường có thể được theo dõi dễ dàng bằng các kỹ thuật phân tích hiện đại. Do đó, khi tổng hợp được một loại xúc tác phức mới cho phản ứng hydrogen hóa, người ta thường thử nghiệm hoạt tính của nó một cách dễ dàng bằng cách thực hiện phản ứng trên một hợp chất olefin đơn giản, có thể trong dung môi hữu cơ hay trong môi trường chứa nước. Một điểm khác biệt giữa việc thực hiện phản ứng hydrogen hóa trong dung môi hữu cơ và trong môi trường chứa nước là độ tan của hydrogen trong nước thấp hơn so với các dung môi thông thường khác (bảng 3.4). Do đó, áp suất hydrogen sử dụng cũng phải cao hơn khoảng 2 - 5 lần so với trường hợp phản ứng trong các dung môi hữu cơ (27).

Bảng 3.4 Độ tan của hydrogen trong các dung môi khác nhau

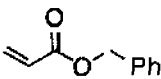
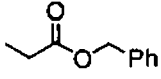
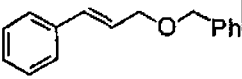
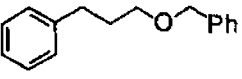
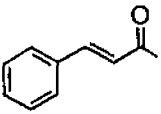
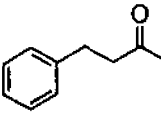
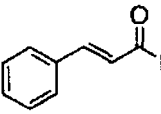
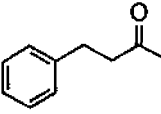
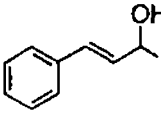
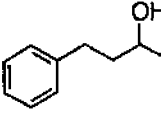
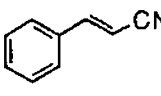
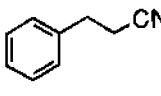
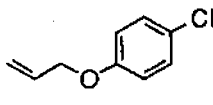
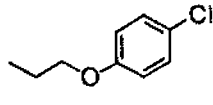
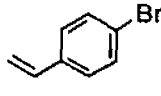
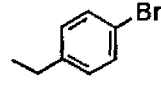
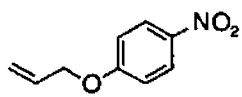
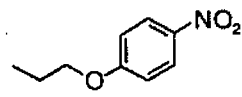
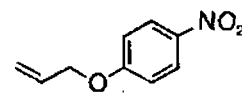
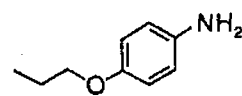
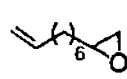
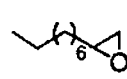
Dung môi	$10^3[\text{H}_2]/\text{M}$	Nhiệt độ (°C)
Water	0,81	20,0
Methanol	3,75	20,0
Ethanol	2,98	20,0
Ethyl acetate	3,40	21,0
Dimethylformamide	1,78	25,0
Benzene	2,94	20,0
Toluene	3,50	20,0
Chlorobenzene	2,46	21,2

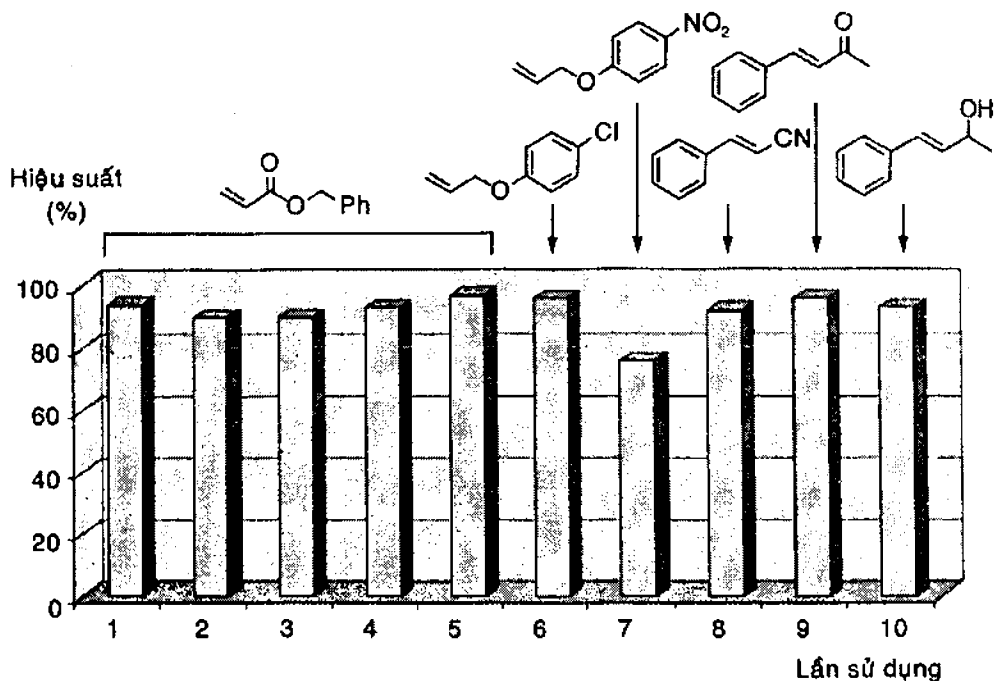
Thật ra việc nghiên cứu thực hiện các phản ứng hydrogen hóa trong môi trường chứa nước đã được bắt đầu hơn 30 năm qua. Một trong những xúc tác đầu tiên được sử dụng cho quy trình này là hydridopentacyanocobaltate $[\text{HCo}(\text{CN})_5]^{3-}$, một loại xúc tác tan được trong nước. Tiếp theo đó là việc nghiên cứu sử dụng triphenylphosphine được sulfate hóa làm ligand cho các hệ xúc tác để thực hiện quá trình trong các hệ hai pha chứa nước. Đầu tiên là các phản ứng hydrogen hóa thông thường, sau đó phát triển thêm các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng. Có rất nhiều kim loại chuyển tiếp được nghiên cứu sử dụng để điều chế xúc tác cho phản ứng hydrogen hóa, và hầu hết các kim loại này đều có hoạt tính. Tuy nhiên thường gặp nhất là Rh, Ru, Ir, Pd và Os; trong đó Rh, Ru và Ir thường đi kèm với các ligand tan trong nước họ phosphine, phosphinite, amine (28). Cho đến ngày nay, số lượng công trình nghiên cứu về các phản ứng hydrogen trong môi trường chứa nước đã tăng một cách đáng kể. Các ligand tan trong nước được sử dụng trong các hệ xúc tác cho phản ứng hydrogen hóa trong môi trường chứa nước được tóm tắt ở bảng 3.5 (29).

Bảng 3.5 Các ligand tan trong nước thường sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa

Monodentate achiral ligands $\text{Ph}_{3-n}\text{PAr}_n$ $\text{Ph}_2\text{P}(\text{---R---})_n$ $\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Li}$ $\text{Ph}_2\text{P}(\text{---O---})_n$  Alk Ph_2P  R $\text{Ph}_2\text{P-O-C}_6\text{H}_4\text{-(OC}_2\text{H}_4\text{)}_n\text{OH}$ $\text{P}((\text{CH}_2)_n\text{OH})_3$ $\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN})_3$  PTA	 Monodentate chiral ligands $\text{P}(\text{---CN---})_3$ Bidentate chiral ligands  NaO_3S  PPh_2 PPh_2 CHRAPHOS $\text{Ar}^{\text{N}}_2\text{P}(\text{---})\text{PAr}^{\text{N}}_2$ analogous ligands  R^2 R^1 $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ BINAP analogous ligands  R $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ Ar^{N}_2 $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ Ar^{N}_2 BDPP SKEWPHOS analogous ligands  RO $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ Ar^{N}_2 $\text{PPh}_2/\text{Ar}^{\text{S}}_2$ Ar^{N}_2 DIOP analogous ligands	 PAR^{S}_2 PAR^{S}_2 BIPHEP analogous ligands  PPh_2 PPh_2 PPM analogous ligands  PPh_2 PPh_2 DEGUPHOS analogous ligands  HO HO HO HO ROPHOS  HO HO HO HO BASPPOS Ar^{S} sodium-3-phenylsulfonate Ar^{N} 4-trialkylammonium-phenyl R hydrophilic substituents (COONa, SO₃Na, PO₃Na₂, polyacrylic acid, etc.)
--	--	---

Bảng 3.6 Phản ứng hydrogen hóa sử dụng xúc tác palladium dạng nano thực hiện trong nước và trong toluen

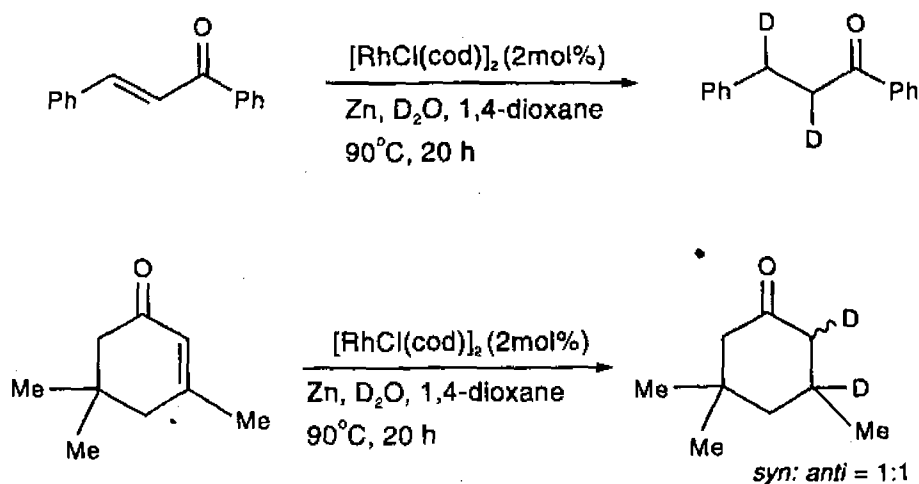
STT	Tác chất	Thời gian (h)	Sản phẩm	Hiệu suất (%)	
				H ₂ O	PhMe
1 2		4 24		98 97	80 99
3 4		4 24		54 93	10 70
5 6		4 24		94 93	96 99
7 8		4 24		98 98	95 96
9 10		4 24		78 93	99 99
11 12		4 24		93 92	99 99
13 14		4 24		90 92	96 97
15 16		4 24		81 62	70 90
17		4		75	99
18		24		98	—
19 20		4 24		92 91	94 94



Hình 3.13 Thu hồi và tái sử dụng xúc tác trong phản ứng hydrogen hóa trong môi trường chứa nước

Các phản ứng hydrogen hóa có thể thực hiện vào liên kết đôi $C=C$, hoặc các liên kết đôi $C=O$, $C=N$; có thể cho sản phẩm không có đồng phân quang học hoặc cho sản phẩm có hoạt tính quang học. Phần này sẽ giới thiệu một số ví dụ tiêu biểu, tuy nhiên cũng chỉ tập trung vào những loại phản ứng hydrogen hóa chưa được giới thiệu chi tiết ở các giáo trình “Hóa hữu cơ” cơ bản. Tác giả Bras đã nghiên cứu điều chế xúc tác palladium ở dạng nano từ phản ứng giữa $Pd(OAc)_2$ và hỗn hợp tetra-*n*-butylammonium bromide với tri-*n*-butylamine. Xúc tác nano này được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa vào liên kết đôi $C=C$ của các alkene chứa các nhóm chức khác nhau, ở hàm lượng xúc tác 1 mol%. Phản ứng được thực hiện trong dung môi là nước nguyên chất, và so sánh với trường hợp thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường là toluene. Phản ứng hydrogen hóa benzyl acrylate, sau thời gian phản ứng 4h đã thu được sản phẩm benzyl propionate với hiệu suất 98%, và liên kết đôi $C=O$ trong phân tử vẫn được bảo toàn trong quá trình phản ứng. Điều này chứng tỏ hệ xúc tác có độ chọn lọc cao. Phản ứng trong điều kiện tương tự với dung môi toluene chỉ cho hiệu suất 80%, chứng tỏ nước có thể đã thúc đẩy phản ứng xảy ra nhanh hơn. Tuy nhiên, khi kéo dài thời gian phản ứng lên 24h, hiệu suất thu sản phẩm trong cả hai trường hợp

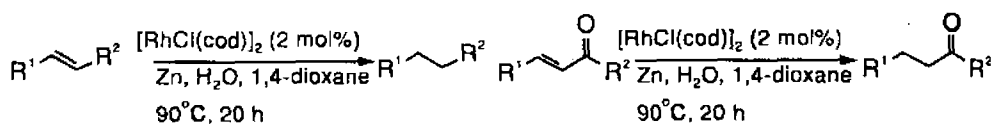
hầu như giống nhau. Phản ứng hydrogen hóa được thực hiện cho rất nhiều alkene chứa các nhóm chức khác nhau, cả trong hai loại dung môi nói trên, kết quả được trình bày ở bảng 3.6. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm hữu cơ được tách ra, và xúc tác trong pha nước được thu hồi và tái sử dụng thêm chín lần nữa mà hoạt tính không thay đổi đáng kể. Trong đó sau năm lần sử dụng liên tiếp cho cùng một tác chất, ở các lần sử dụng tiếp theo, tác chất mới sẽ được thêm vào cho cùng một xúc tác nói trên (H.3.13) (30).

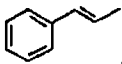
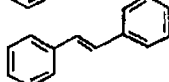
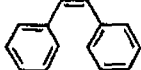


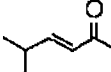
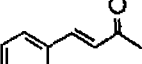
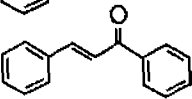
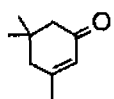
Hình 3.14 Phản ứng hydrogen hóa bằng tác nhân Zn/D₂O

Các phản ứng hydrogen hóa vào liên kết đôi C=C thực hiện trong môi trường chứa nước nhưng không dùng tác nhân hydrogen phân tử cũng được nghiên cứu. Tác giả Inoue đã nghiên cứu thực hiện phản ứng hydrogen của các hợp chất alkene và ketone không no trong môi trường chứa nước, nhưng sử dụng Zn kết hợp với nước làm tác nhân hydrogen hóa. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 90°C với thời gian 20h trong hỗn hợp dioxane và nước, sử dụng 2 mol% xúc tác phức [RhCl(cod)]₂ (bảng 3.7) (31). Hầu hết các trường hợp được khảo sát, phản ứng cho hiệu suất sản phẩm chính cao. Không thấy xuất hiện các sản phẩm phụ như sản phẩm của phản ứng đồng phân hóa alkene, hoặc sản phẩm khử nhóm carbonyl thành sản phẩm alcohol. Bằng cách thay H₂O bởi dạng đồng vị D₂O, phản ứng xảy ra với hiệu suất tương tự. Tuy nhiên, việc thu được sản phẩm được deuterium hóa (H.3.14) chứng tỏ nước đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh ra tác nhân hydrogen hóa. Sử dụng phương pháp này, có thể thực hiện quá trình hydrogen hóa chọn lọc bằng tác nhân rẻ tiền đơn giản mà không cần phải sử dụng khí hydrogen ở áp suất cao.

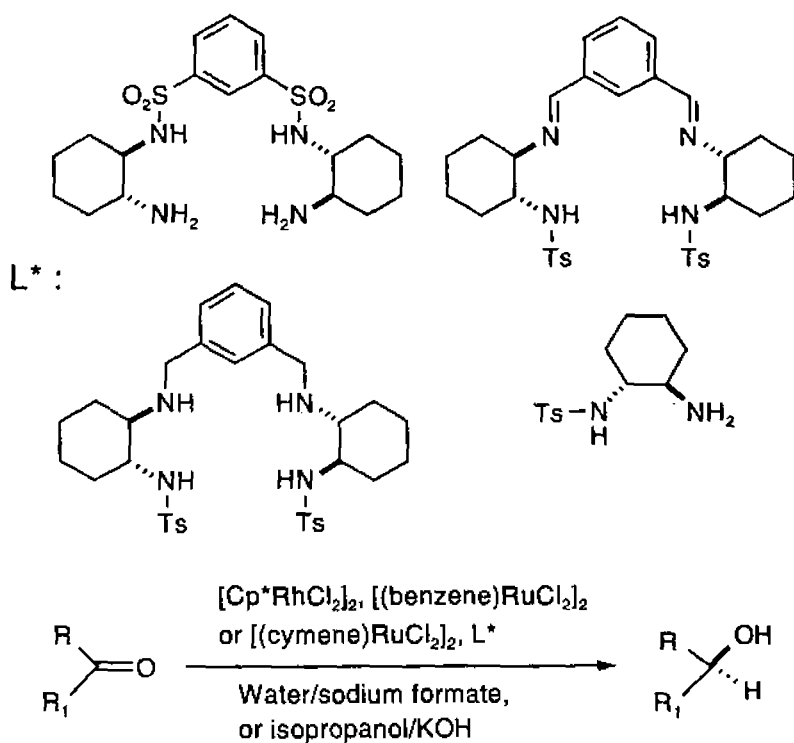
Bảng 3.7 Phản ứng hydrogen hóa bằng tác nhân Zn/H₂O với xúc tác phức [RhCl(cod)₂]



STT	Tác chất	Hiệu suất (%)
1		99
2		99
3		99
4		99
5		53
6		33
7		99
8		62

STT	Tác chất	Hiệu suất (%)
1		99
2		99
3		99
4		99
5		99
6		15

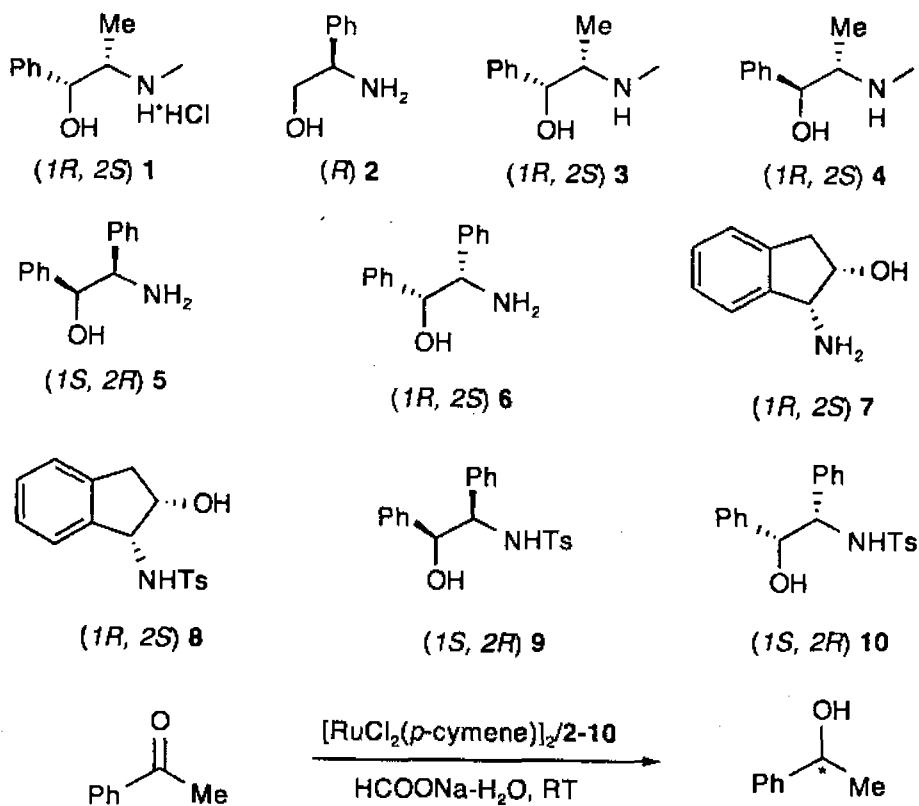
Một trong những quá trình hydrogen hóa được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là các phản ứng chuyển đổi hydrogen (*transfer hydrogenation*) của các hợp chất ketone thơm. Phản ứng này không sử dụng tác nhân khí hydrogen mà chủ yếu sử dụng các hệ formic acid - triethylamine hoặc các hệ tương tự. Tác giả Somanathan đã nghiên cứu điều chế nhiều ligand có cấu trúc khác nhau, sử dụng trong các hệ xúc tác cho phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất ketone thơm có cấu trúc khác nhau (32). Các phản ứng được thực hiện trong nước với sự có mặt của HCOONa, hoặc thực hiện trong isopropanol với sự có mặt của KOH. Xúc tác sử dụng cho phản ứng có thể là [C_pRhCl₂]₂, [(benzene)RuCl₂]₂, hoặc [(cymene)RuCl₂]₂ (H.3.15). Trong một số trường hợp, sản phẩm alcohol của phản ứng có độ chọn lọc quang học đạt đến trên 99% với hiệu suất gần 100% khi thực hiện phản ứng trong nước. Trong các trường hợp khác, hiệu quả của quá trình phụ thuộc vào cấu trúc của ketone thơm ban đầu, cũng như hệ xúc tác sử dụng. Bằng cách chỉ sử dụng HCOONa trong nước thay cho hệ dung môi hữu cơ truyền thống, có thể thực hiện quá trình một cách xanh hơn mà vẫn đạt hiệu quả mong muốn.



Hình 3.15 Phản ứng chuyển đổi hydrogen thực hiện trong môi trường chứa nước

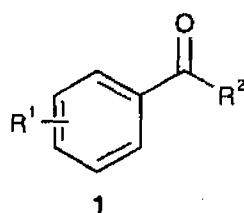
Cũng nghiên cứu về phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất ketone thơm thực hiện trong môi trường chứa nước, tác giả Zhang đã nghiên cứu điều chế nhiều loại ligand có cấu trúc khác nhau chứa đồng thời oxygen và nitrogen. Các ligand này được sử dụng trong phản ứng chuyển đổi hydrogen của acetophenone trong dung môi là nước với sự có mặt của $HCOONa$ ở nhiệt độ thường. Xúc tác sử dụng cho các phản ứng này là phức $[RuCl_2(p\text{-Cymene})]_2$. Nước sử dụng làm dung môi cho phản ứng cũng không cần là nước cất như những trường hợp khác mà là nước dùng cho sinh hoạt không qua chưng cất hoặc trao đổi ion. Các phản ứng với sự có mặt của các ligand khác nhau cho hiệu suất và độ chọn lọc quang học từ trung bình đến tốt (bảng 3.8) (33). Bên cạnh đó, tác giả còn phát hiện ra rằng sử dụng ligand 7 (bảng 3.8) với các nhóm thế có cấu trúc khác nhau trên nguyên tử nitrogen lại có thể làm thay đổi cấu hình tuyệt đối của sản phẩm alcohol. Sử dụng phương pháp này, có thể thu được sản phẩm alcohol với cấu hình tuyệt đối mong muốn mà chỉ cần thay đổi nhóm thế trên ligand chứ không cần phải thay đổi toàn bộ cấu trúc ligand. Đây là một điểm thuận lợi của phương pháp này so với các phương pháp khác.

Bảng 3.8 Phản ứng chuyển đổi hydrogen thực hiện trong nước, sử dụng xúc tác phức $[RuCl_2(p\text{-Cymene})]_2$ với các ligand khác nhau

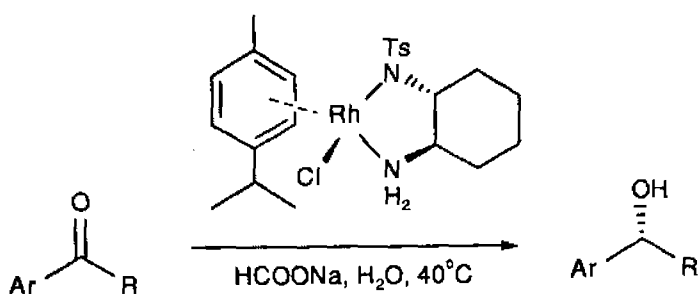
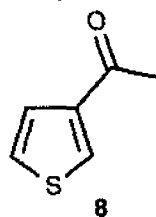
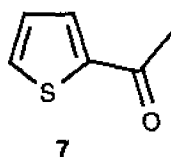
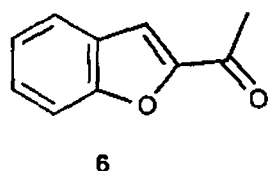
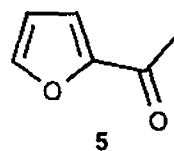
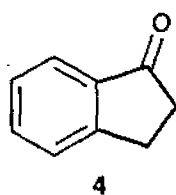
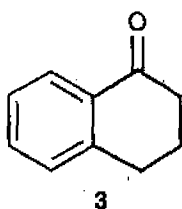
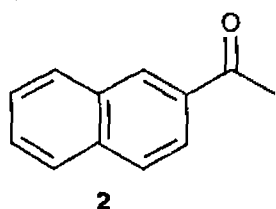


STT	Ligand	Độ chuyển hóa (%)	ee (%)	Cấu hình
1	2	19,6	27,0	<i>R</i>
2	3	> 99,0	76,1	<i>R</i>
3	4	> 99,0	53,2	<i>S</i>
4	5	88,6	50,0	<i>R</i>
5	6	89,0	49,5	<i>S</i>
6	7	80,8	72,5	<i>S</i>
7	8	6,4	81,5	<i>R</i>
8	9	0	—	—
9	10	1,9	32,7	<i>R</i>

Bảng 3.9 Phản ứng chuyển đổi hydrogen sử dụng xúc tác Tani-Knochel-Ikariya thực hiện trong môi trường nước



- a) $R^1 = H, R^2 = Me$
 b) $R^1 = p\text{-Cl}, R^2 = Me$
 c) $R^1 = p\text{-F}, R^2 = Me$
 d) $R^1 = p\text{-Br}, R^2 = Me$
 e) $R^1 = p\text{-CF}_3, R^2 = Me$
 f) $R^1 = p\text{-Me}, R^2 = Me$
 g) $R^1 = p\text{-CN}, R^2 = Me$
 h) $R^1 = p\text{-NO}_2, R^2 = Me$
 i) $R^1 = p\text{-MeO}, R^2 = Me$
 j) $R^1 = o\text{-Cl}, R^2 = Me$
 k) $R^1 = o\text{-Me}, R^2 = Me$
 l) $R^1 = o\text{-OMe}, R^2 = Me$
 m) $R^1 = m\text{-OMe}, R^2 = Me$
 n) $R^1 = m\text{-Br}, R^2 = Me$
 o) $R^1 = H, R^2 = Et$
 p) $R^1 = p\text{-isobutyl}, R^2 = Me$



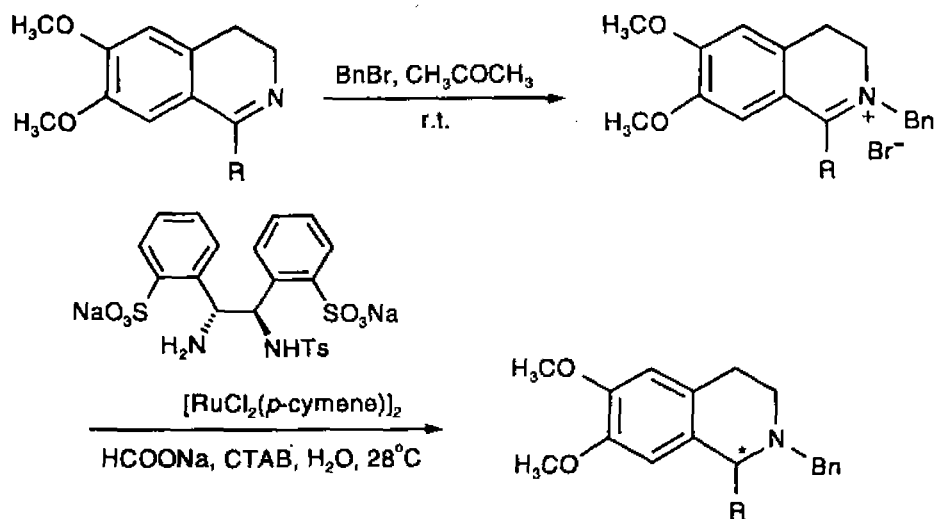
STT	Ketone	Thời gian (min)	Độ chuyển hóa (%)	% ee
1	1b	10	> 99	94
2	1c	20	> 99	94
3	1d	15	99	91
4	1e	10	> 99	91
5	1f	30	> 99	92
6	1g	25	98	90
7	1h	45	98	87

8	1i	30	99	93
9	1j	20	> 99	77
10	1k	60	98	80
11	1l	60	98	79
12	1m	30	97	93
13	1n	15	> 99	89
14	1o	60	97	92
15	2	45	99	95
16	3	30	94	97
17	4	20	98	95
18	5	5	99	99
19	6	10	99	96
20	7	15	98	94
21	8	45	99	99

Một công trình nghiên cứu khác của tác giả Xiao thực hiện phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất ketone thơm, và các ketone dị vòng trong dung môi là nước với sự có mặt của HCOONa . Tác giả đã sử dụng xúc tác phức ruthenium và rhodium cho phản ứng. Xúc tác này được tổng hợp từ phức $[\text{CpRhCl}_2]$ cùng với ligand (1*R*,2*R*)-(p-toluenesulfonyl)-1,2-cyclohexanediamine, và sử dụng cho phản ứng chuyển đổi hydrogen bởi các tác giả Tani-Knochel-Ikariya, tuy nhiên phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường. Kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy xúc tác này không hoạt động tốt trong dung môi hữu cơ, phản ứng chuyển đổi hydrogen xảy ra tương đối chậm. Trong công trình này, phản ứng chuyển đổi hydrogen của acetophenone thực hiện trong dung môi nước với xúc tác rhodium xảy ra hầu như hoàn toàn, với sản phẩm (*R*)-1-phenylethanol có độ chọn lọc quang học trên 95% ee. Trong khi đó, xúc tác ruthenium tương ứng cần thời gian 2h để cho phản ứng xảy ra hoàn toàn. Mặc dù vậy, thời gian phản ứng trong các trường hợp này đều ngắn hơn rất nhiều so với trường hợp phản ứng sử dụng hệ xúc tác tương tự nhưng được thực hiện trong dung môi isopropanol trước đây. Phản ứng được mở rộng ra với các ketone thơm có cấu trúc khác nhau, và hầu hết các trường hợp được nghiên cứu đều có kết quả tốt hơn trường hợp phản ứng trong isopropanol (bảng 3.9) (34).

Bên cạnh phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất ketone thơm, phản ứng của các hợp chất imine thơm cũng được quan tâm thực hiện trong môi trường chứa nước. Sản phẩm của quá trình là các hợp chất amine có hoạt tính quang học, đóng vai trò là những hợp chất trung gian quan

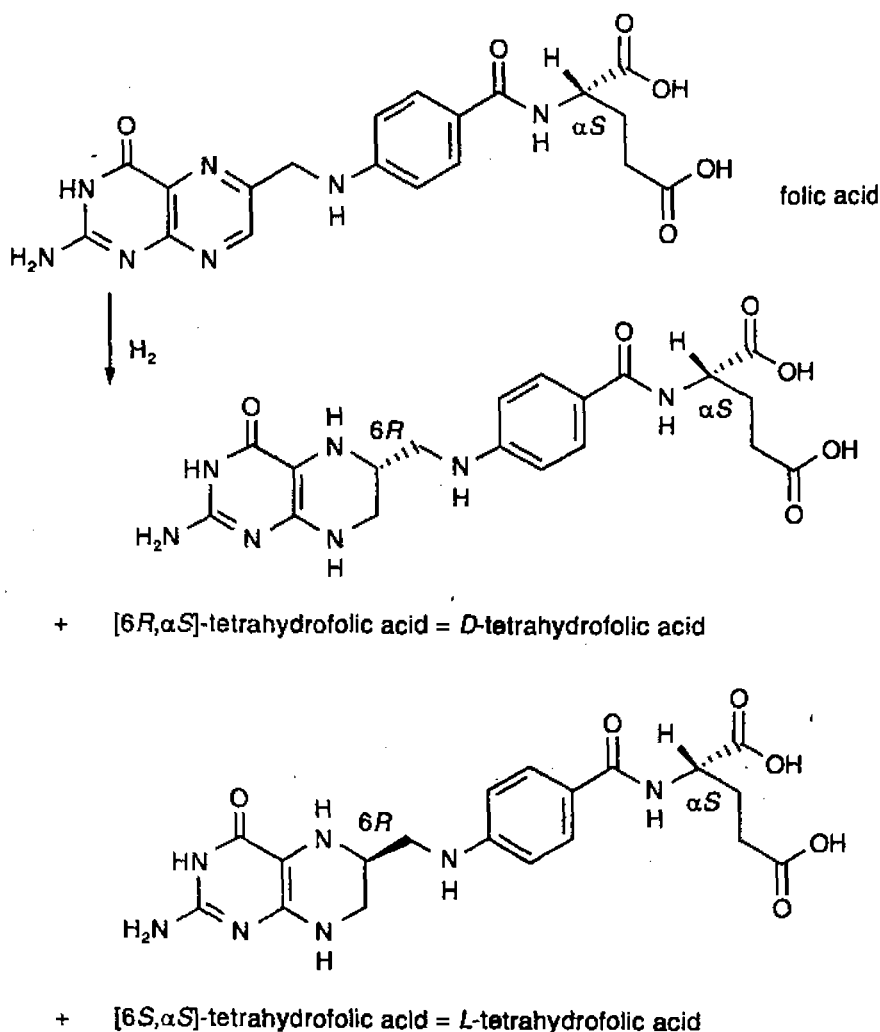
trọng đề tổng hợp ra các thành phần có hoạt tính sinh học của ngành sản xuất dược phẩm. Trước đây, các hợp chất này cũng đã được tổng hợp thành công trong các dung môi hữu cơ thông thường. Tác giả Deng đã công bố lần đầu tiên việc thực hiện phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất imine vòng thực hiện trong dung môi là nước, với sự có mặt của HCOONa (H.3.16) (35). Ngoài ra, cần sử dụng thêm xúc tác chuyển pha là CTAB nhằm tăng cường khả năng tiếp xúc pha. Xúc tác sử dụng trong phản ứng này là phức ruthenium, được sinh ra ngay trong quá trình phản ứng từ tương tác của $[\text{RuCl}_2(\text{p-Cymene})]_2$ và ligand họ diamine có hoạt tính quang học. Hầu hết các trường hợp nghiên cứu, phản ứng cho hiệu suất và độ chọn lọc cao, có thể đạt 99%. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được trích ly bằng hexane, pha nước chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng thêm ba lần nữa mà hoạt tính và độ chọn lọc xúc tác không thay đổi đáng kể.



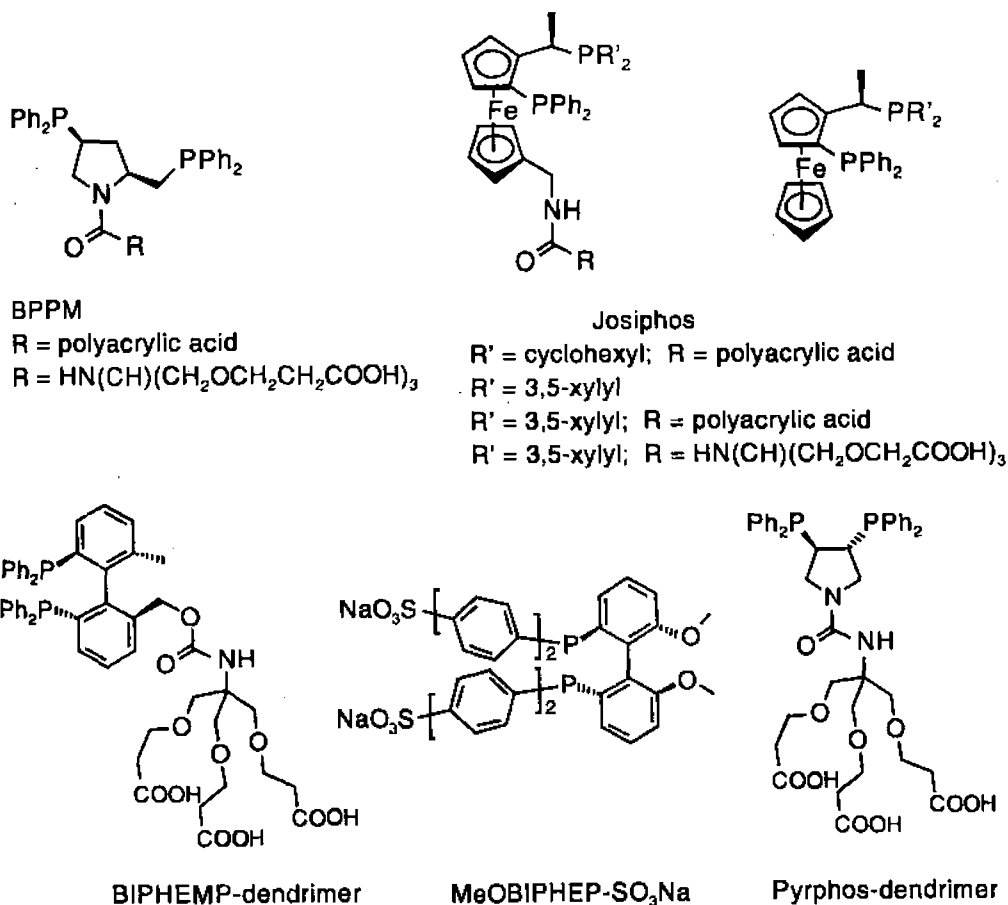
Hình 3.16 Phản ứng chuyển đổi hydrogen của hợp chất imine thực hiện trong nước

Một phản ứng vào liên kết đôi $\text{C}=\text{N}$ khác được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng folic acid thành *L*-tetrahydrofolic acid (H.3.17). Đây là những hợp chất có hoạt tính sinh học được sử dụng trong ngành sản xuất dược phẩm. Các quy trình hydrogen hóa truyền thống thường cho sản phẩm là hỗn hợp racemic hoặc hỗn hợp hai đồng phân ở các tỷ lệ khác nhau và sản phẩm tetrahydrofolic acid có độ chọn lọc quang học thấp. Tác giả Pugin đã nghiên cứu sử dụng các xúc tác phức rhodium và iridium với các hệ ligand tan được

trong nước cho phản ứng điều chế *L*-tetrahydrofolic acid trong nước (36). Tác giả vẫn sử dụng các ligand thường gặp, tuy nhiên có gắn thêm các nhóm chức $-\text{COOH}$, $-\text{SO}_3\text{Na}$... nhằm tăng tính ái nước của các hệ xúc tác (H.3.18). Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng thực hiện trong môi trường chứa nước cho hiệu suất và độ chọn lọc quang học của sản phẩm *L*-tetrahydrofolic acid cao hơn nhiều so với phương pháp hydrogen hóa truyền thống được công bố trước đó. Tuy nhiên, phương pháp này cần phải được cải tiến thêm để có thể áp dụng vào thực tế.



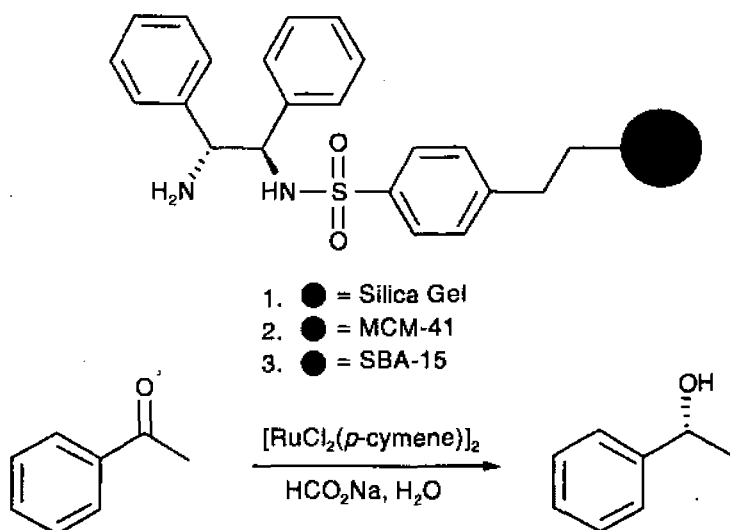
Hình 3.17 Phản ứng hydrogen hóa folic acid thành tetrahydrofolic acid



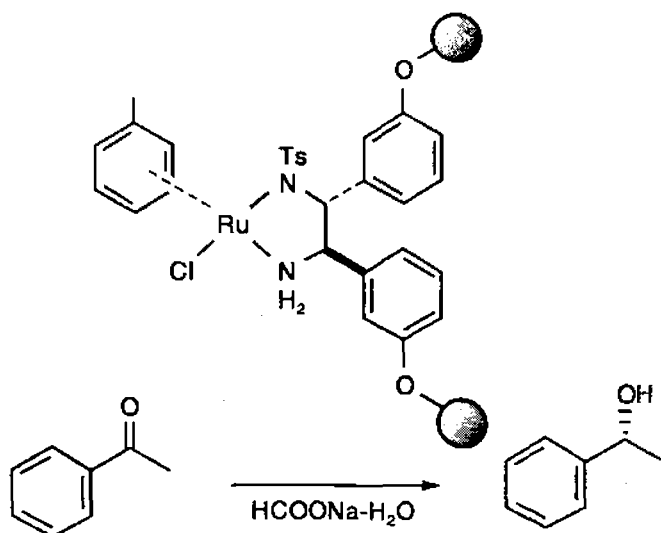
Hình 3.18 Các ligand có tính ái nước sử dụng trong phản ứng hydrogen hóa folic acid thành tetrahydrofolic acid

Một hướng nghiên cứu khác được quan tâm là việc thực hiện các phản ứng chuyển đổi hydrogen trong dung môi nước sử dụng các xúc tác hoặc hệ ligand cố định trên chất mang rắn. Như đã giới thiệu ở các chương trước, việc cố định xúc tác như vậy sẽ tạo điều kiện dễ dàng hơn cho quá trình tách và tinh chế sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Tác giả Tu đã nghiên cứu điều chế ligand trên cơ sở diamine cố định trên các chất mang là silica gel, MCM-41, SBA-15 (H.3.19) (37). Các ligand này được kết hợp với phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$ để hình thành xúc tác phức ngay trong quá trình phản ứng. Phản ứng chuyển đổi hydrogen của các hợp chất ketone thơm ở đây được thực hiện trong dung môi là nước với sự có mặt của HCOONa như những trường hợp nói trên. Hầu hết tất cả các ketone thơm sử dụng trong nghiên cứu này đều cho hiệu suất phản ứng trên 99%, với độ chọn lọc quang học của sản phẩm alcohol cũng có thể đạt đến 99%. Sau khi phản ứng kết

thúc, hệ xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng, và tái sử dụng thêm mười lần nữa mà hoạt tính và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể so với trường hợp xúc tác mới. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu ở đây còn cho thấy tốc độ phản ứng chuyển đổi ester thực hiện trong dung môi nước nói trên cao gấp mười lần so với trường hợp thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ thông thường.



Hình 3.19 Phản ứng chuyển đổi hydrogen trong dung môi nước sử dụng hệ ligand trên chất mang silica



Hình 3.20 Phản ứng chuyển đổi hydrogen trong dung môi nước sử dụng xúc tác trên chất mang polymer

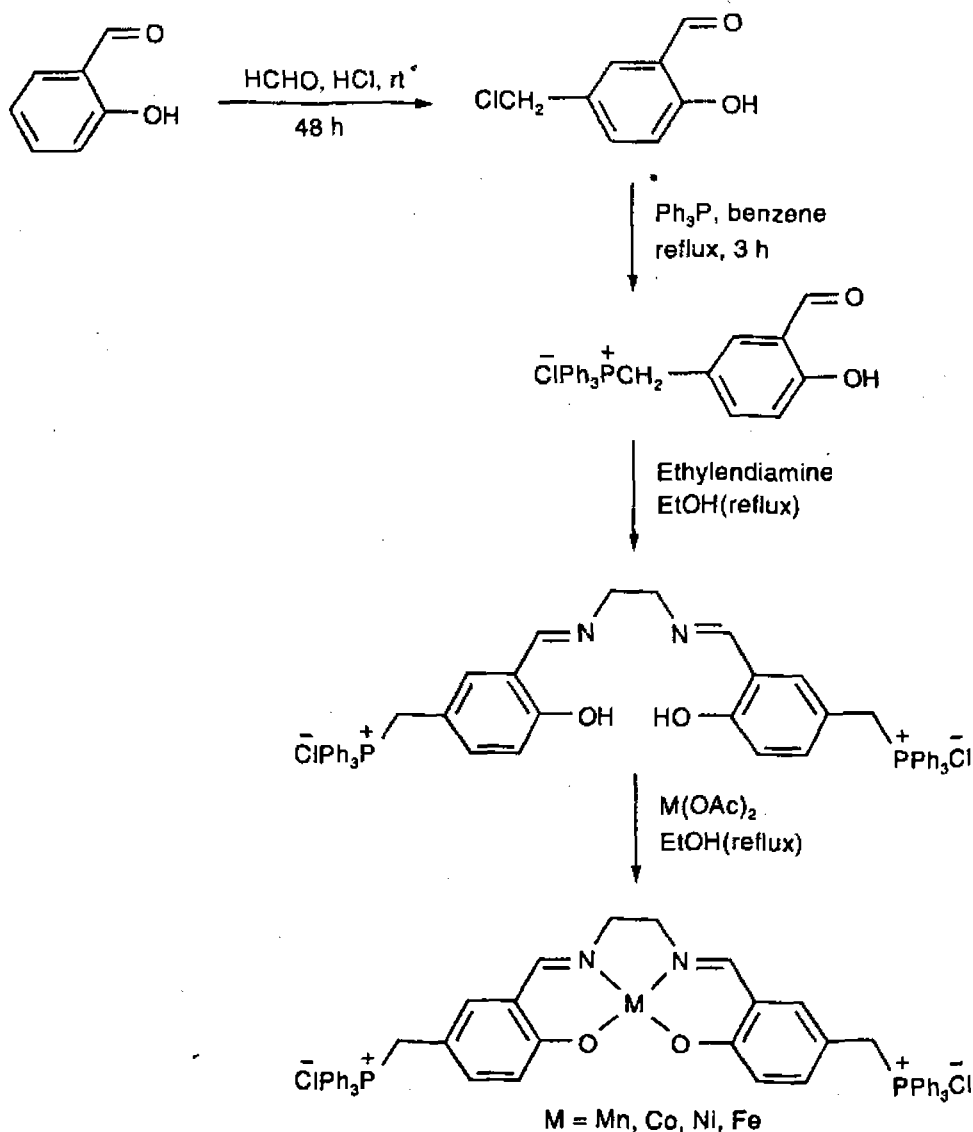
Tác giả Xiao cũng thực hiện công trình nghiên cứu tương tự như vậy, tuy nhiên xúc tác được điều chế từ $[\text{RuCl}_2(p\text{-Cymene})]_2$ và hệ ligand họ diamine cố định trên chất mang polymer (H.3.20). Polymer sử dụng ở đây là polyethylene glycol do polymer này có tính ái nước, sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng thực hiện trong môi trường nước. Tác giả cũng được kết quả tương tự như trên. Ngoài ra, kết quả nghiên cứu còn cho thấy khi thực hiện phản ứng trong môi trường có nước, xúc tác không mất hoạt tính sau nhiều lần sử dụng. Tuy nhiên, nếu phản ứng thực hiện trong dung môi hữu cơ, xúc tác mất hoạt tính rất nhanh sau mỗi lần sử dụng (38).

3.2.3 Các phản ứng cần quan tâm khác

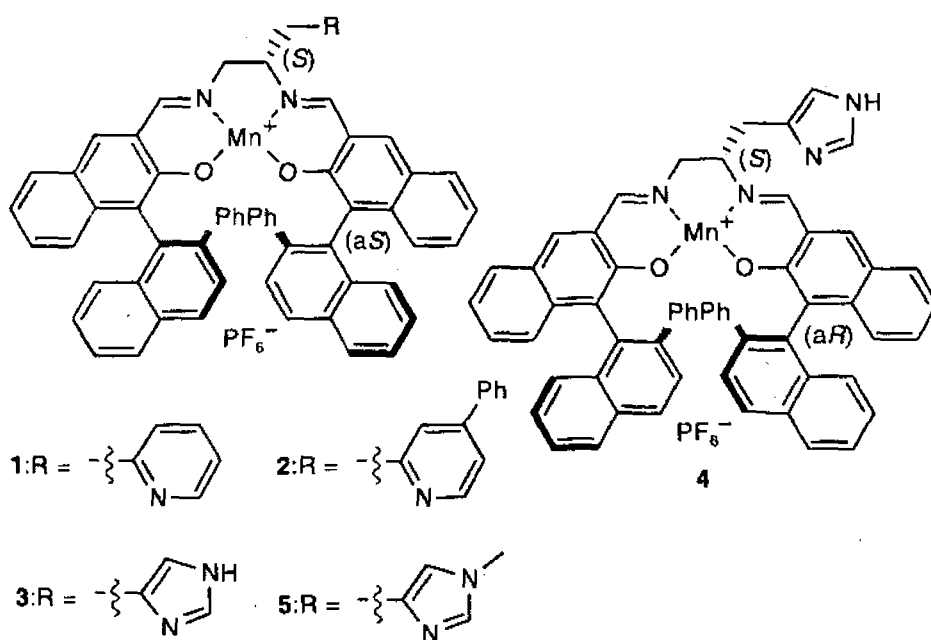
Ngoài những phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước đã giới thiệu ở trên, các phản ứng khác cũng được quan tâm nghiên cứu. Một trong số đó là các phản ứng epoxy hóa hợp chất alkene thành các hợp chất epoxide tương ứng sử dụng xúc tác phức. Các quá trình này trước đây đã được thực hiện thành công trong các dung môi hữu cơ thông thường. Với mục đích thực hiện phản ứng epoxy hóa trong môi trường chứa nước theo định hướng của hóa học xanh, tác giả Mirkhani đã tổng hợp phức kim loại họ salen chứa các nhóm thế methyl (triphenylphosphonium chloride) có khả năng tan trong môi trường chứa nước (H.3.21) (39). Quá trình tổng hợp xúc tác này cũng bao gồm phản ứng ngưng tụ giữa ethylenediamine với nhóm carbonyl như những quá trình trước đây, có thêm giai đoạn tạo muối phosphonium. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng epoxy hóa các alkene có cấu trúc khác nhau với tác nhân oxy hóa là NaIO_4 thực hiện ở nhiệt độ thường. Tác giả đã khảo sát phản ứng trong các hệ dung môi khác nhau, ví dụ acetonitrile/nước, acetone/nước, dichloromethane/nước, methanol/nước, ethanol/nước, chloroform/nước theo tỷ lệ 2:1. Trong đó hệ dung môi acetonitrile/nước cho kết quả tốt nhất với hiệu suất 98% sau thời gian phản ứng 15 phút cho tác chất cyclooctene. Các trường hợp khác hiệu suất phản ứng chỉ đạt từ 5 - 70% trong cùng điều kiện. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy phản ứng xảy ra tốt hơn khi có mặt một base hữu cơ như imidazole.

Cũng nghiên cứu sử dụng xúc tác phức họ salen cho phản ứng epoxy hóa trong môi trường chứa nước, tác giả Katsuki đã điều chế các xúc tác phức họ salen bất đối xứng chứa các nhóm thế như (2-pyridyl)methyl, (4-phenyl-2-pyridyl)methyl, (1*H*-imidazol-4-yl)methyl, và (*N*-methylimidazol-4-yl)methyl (H.3.22) (40). Các xúc tác này được sử dụng trong phản ứng epoxy hóa bất đối xứng các dẫn xuất của chromene hoặc các hợp chất *cis*-olefin liên hợp với tác nhân oxy hóa là dung dịch hydrogen peroxide 30% trong nước. Phản ứng được thực hiện với hàm lượng xúc tác

5 mol%, và với 3 phần hydrogen peroxide trong hỗn hợp nước và dichloromethane ở nhiệt độ 0°C . Hầu hết các phản ứng của dẫn xuất từ chromene đều cho sản phẩm epoxide có độ chọn lọc quang học trên 97%, các trường hợp khác cũng cho sản phẩm có độ chọn lọc cao (bảng 3.10). Tác giả còn giải thích sự có mặt của các nhóm thế trong cấu trúc xúc tác có hai vai trò khác nhau. Thứ nhất, chúng điều khiển cấu hình của xúc tác; thứ hai chúng tăng tốc sự chuyển hóa của hợp chất trung gian hydroperoxo thành các hợp chất oxo, từ đó tăng tốc độ phản ứng.



Hình 3.21 Điều chế xúc tác phức hợp salen tan trong nước sử dụng cho các phản ứng epoxy hóa

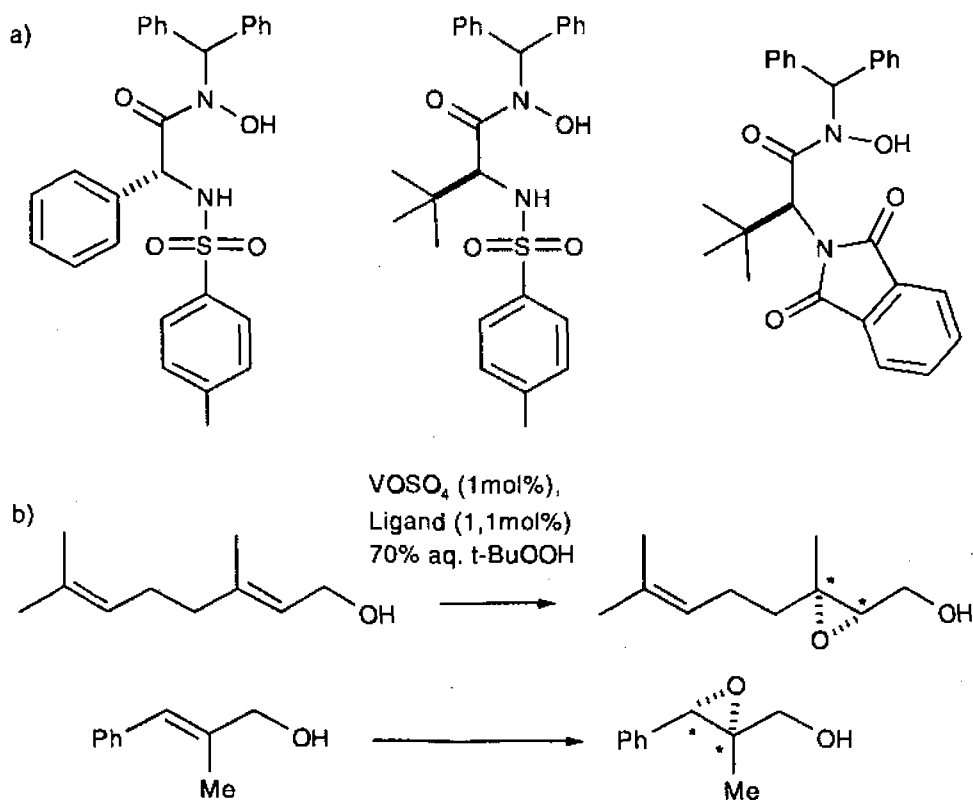


Hình 3.22 Cấu trúc các xúc tác phức manganese họ salen sử dụng cho phản ứng epoxy hóa trong môi trường chứa nước

Bảng 3.10 Phản ứng epoxy hóa bất đối xứng với tác nhân hydrogen peroxide trong nước

STT	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất	ee (%)
1			95	99
2	R = CN	R = CN	98	98
3	R = Br	R = Br	85	99
4	R = NO ₂	R = Me	80	97
5	R = Me	R = OMe	78	98
6			84	98
7			84	97

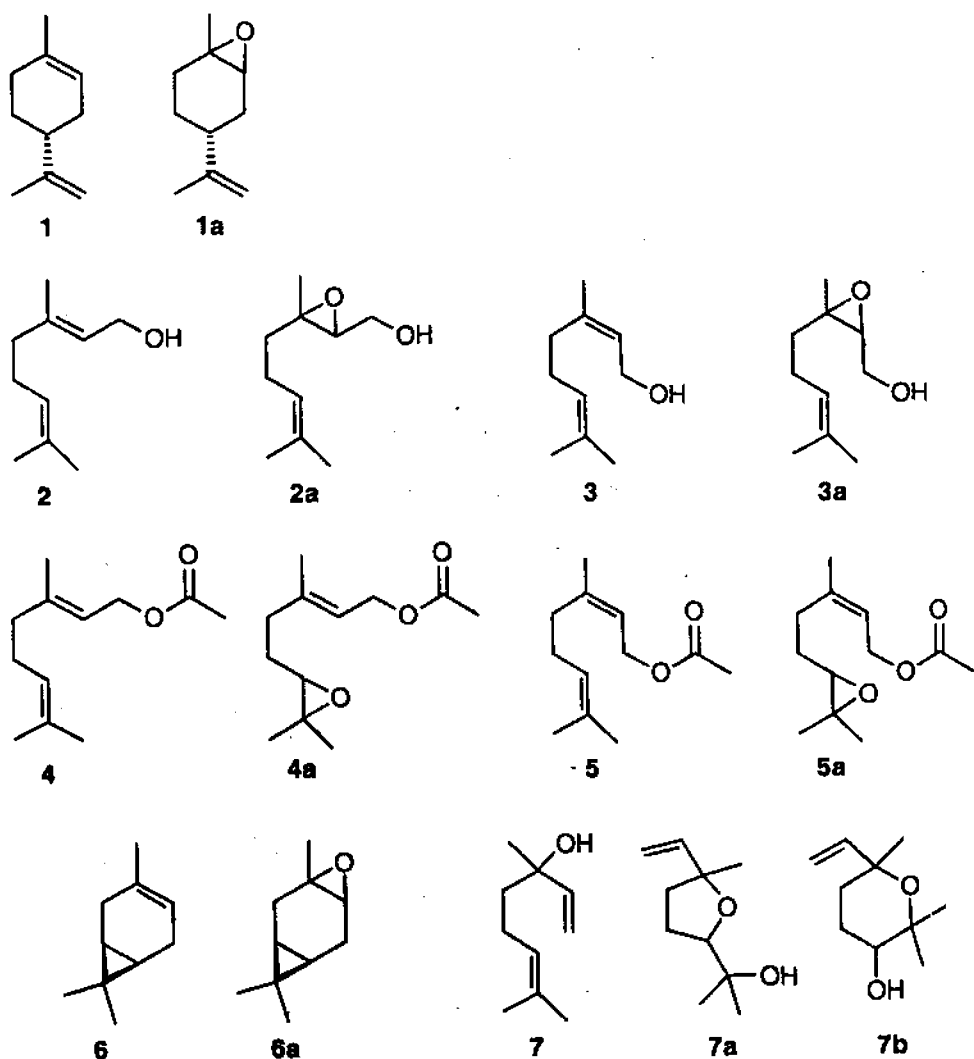
8			95	88
9			94 (4:1)	88
10			58	31



Hình 3.23 Cấu trúc các ligand họ hydroxamic acid (a) và phản ứng epoxy hóa sử dụng xúc tác vanadium với hệ ligand nói trên trong môi trường chứa nước (b)

Một nghiên cứu khác thực hiện phản ứng epoxy hóa trong môi trường chứa nước, sử dụng các xúc tác vanadium với các hệ ligand trên cơ sở hydroxamic acid (H.3.23). Nghiên cứu tập trung vào phản ứng epoxy hóa bất đối xứng các hợp chất allylic alcohol, là một trong những phương pháp đưa các tâm bất đối xứng vào các phân tử hợp chất hữu cơ. Trước đây, phản ứng sử dụng xúc tác phức titanium-tartrate, thường đòi hỏi hàm lượng xúc tác cao hơn so với xúc tác trên cơ sở vanadium. Tác giả Malkov đã nghiên cứu sử dụng các ligand bất đối xứng trên cơ sở hydroxamic, tạo phức với muối $\text{VO}(\text{SO}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Phản ứng được thực hiện trong dung môi nước với sự có mặt của dung dịch *t*-BuOOH 70% trong nước. Tác giả cũng thực hiện phản ứng trong dung môi toluene để so sánh với trường hợp phản ứng trong nước. Kết quả cho thấy phản ứng xảy ra nhanh hơn trong toluene, nhưng độ chọn lọc của hai trường hợp đều như nhau, có thể đạt đến 72% ee. Điểm thuận lợi hơn của việc thực hiện phản ứng trong nước là không cần phải sử dụng tác nhân $\text{VO}(\text{i-PrO})_3$ đắt tiền kết hợp với *t*-BuOOH khan như trường hợp thực hiện trong dung môi hữu cơ. Ngoài ra, phản ứng trong nước không cần phải sử dụng dư nhiều ligand cho hệ xúc tác như trường hợp phản ứng trong toluene (41).

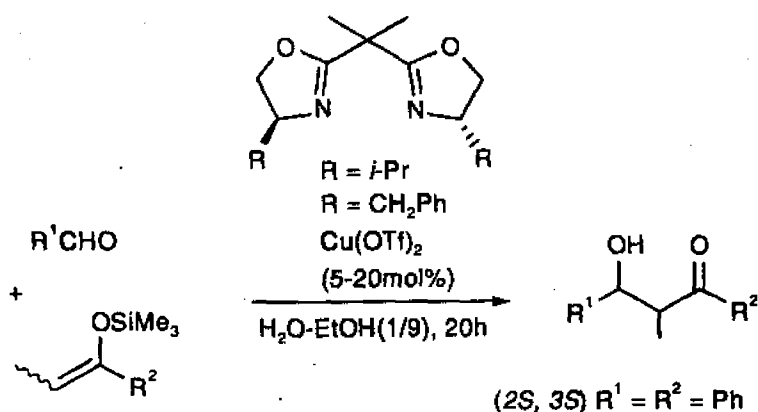
Cũng nghiên cứu về phản ứng epoxy hóa, tác giả Clark đã công bố một phương pháp thân thiện với môi trường nhằm epoxy hóa các hợp chất terpene bất bão hòa với tác nhân hydrogen peroxide. Các nghiên cứu trước đó thường thực hiện phản ứng epoxy hóa trong môi trường chứa nước, nhưng ngoài nước phải có mặt một dung môi như dichloromethane. Các quá trình epoxy hóa trong môi trường chứa nước nhưng không cần phải sử dụng thêm dung môi hữu cơ chứa chlorine cũng đã được nghiên cứu bởi tác giả Noyori. Tuy nhiên, quy trình của tác giả Noyori cần sử dụng thêm phụ gia là aminomethyl phosphonic acid và các sản phẩm epoxide nhạy với acid sẽ bị thủy phân trong quá trình phản ứng. Tác giả Clark cũng sử dụng quy trình tương tự như tác giả Noyori nhưng không cần sử dụng phụ gia phosphonic acid và không cần sử dụng thêm dung môi chứa chlorine. Phản ứng epoxy hóa limonene được thực hiện trong hệ đệm $\text{H}_3\text{PO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ trong nước với xúc tác là muối tungstate dehydrate. Việc thêm phụ gia Na_2SO_4 nhằm tăng cường độ phân cực của pha nước có tác dụng tăng cường độ chọn lọc của sản phẩm epoxide. Ngoài limonene, phản ứng của một dãy các terpene bất bão hòa khác cũng được nghiên cứu, ví dụ geraniol, nerol, geranyl acetate, 3-carene, đạt độ chuyển hóa 93 - 99%. Riêng trường hợp linalool, không thu được sản phẩm epoxide mặc dù độ chuyển hóa đạt 91% (H.3.24) (42).



Hình 3.24 Các tác chất terpene bất bão hòa và sản phẩm tương ứng trong phản ứng epoxy hóa bằng hydrogen peroxide với xúc tác tungstate trong nước

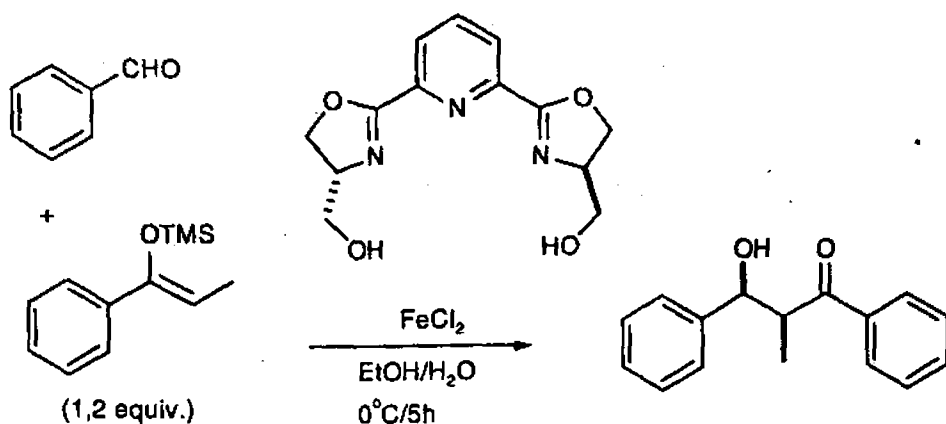
Một loại phản ứng khác có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng. Trước đây, các phản ứng này được thực hiện trong dung môi hữu cơ khan ở nhiệt độ -78°C . Tác giả Kobayashi đã nghiên cứu thay đổi quy trình này bằng cách thực hiện phản ứng trong hệ dung môi xanh hơn là hỗn hợp ethanol/ethanol (9:1) ở nhiệt độ $-15 - 0^{\circ}\text{C}$ (H.3.25) (43). Phản ứng sử dụng xúc tác phức đồng với hệ ligand họ

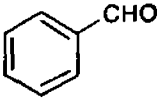
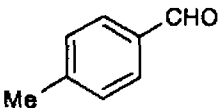
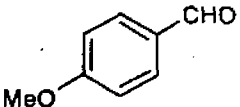
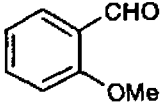
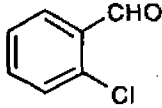
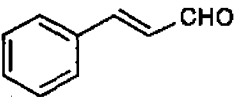
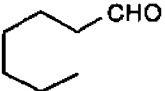
bis(oxazoline) với hàm lượng xúc tác trong khoảng 5 – 20 mol%. Trong các trường hợp được khảo sát, phản ứng đạt hiệu suất từ trung bình đến rất cao, độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt từ 42 – 85% ee. Hợp chất aldehyde được sử dụng có thể là aldehyde thơm, aldehyde họ α, β bất bão hòa, aldehyde dị vòng và ngay cả aldehyde béo cũng tham gia phản ứng trong một số trường hợp. Tác giả đã đưa ra kết luận rằng nước có mặt trong hỗn hợp phản ứng ở đây làm tăng tốc độ phản ứng hình thành sản phẩm bất đối xứng và làm chậm phản ứng phụ. Trong khi đó, phản ứng thực hiện trong ethanol hay dichloromethane tinh khiết lại cho sản phẩm phụ nhiều hơn.



Hình 3.25 Phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng sử dụng xúc tác phức đồng thực hiện trong môi trường chứa nước

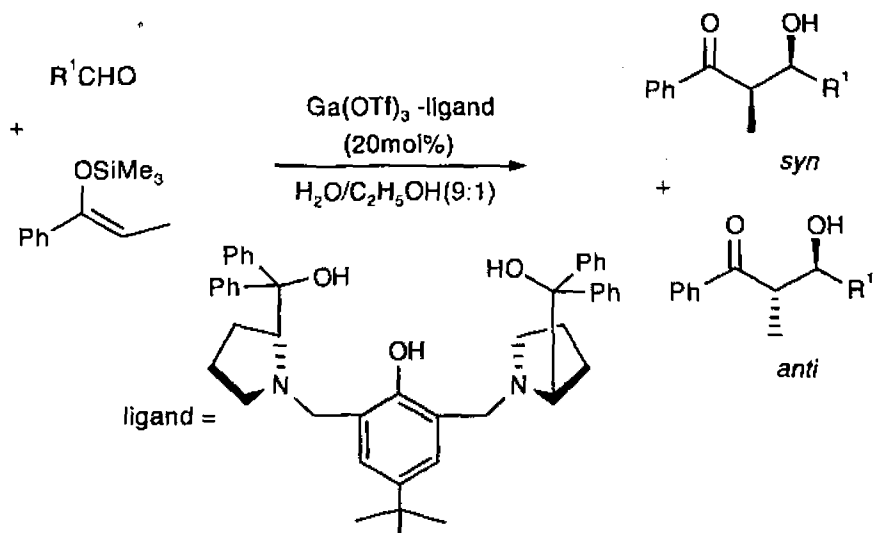
Bảng 3.11 Phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng sử dụng xúc tác phức sắt thực hiện trong môi trường chứa nước



STT	Aldehyde	Hiệu suất (%) (<i>syn/anti</i>)	ee (%) (<i>syn</i>)
1		72 (91/9)	70 (<i>R,R</i>)
2		75 (92/8)	70
3		65 (93/7)	75
4		87 (93/7)	70
5		79 (9/1)	72
6		72 (7/3)	44
7		25 (8/2)	23

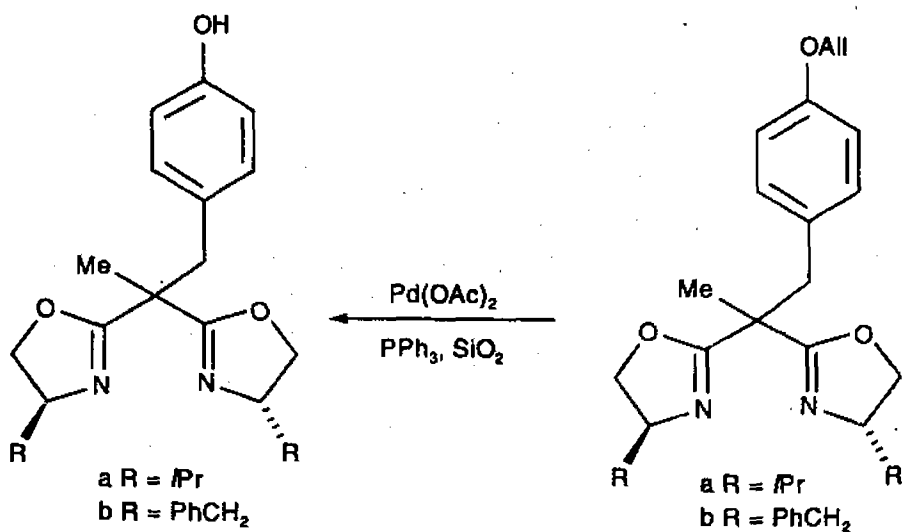
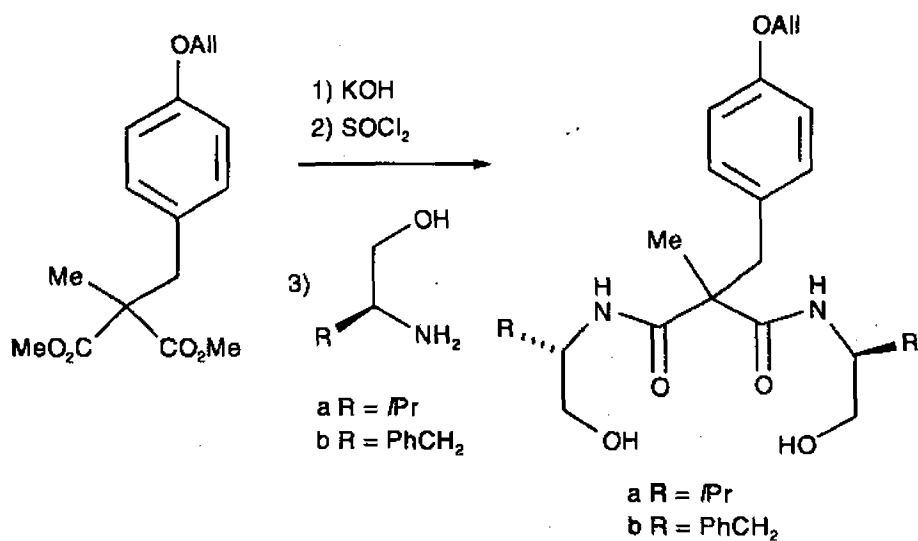
Bên cạnh các hệ xúc tác trên cơ sở phức đồng, phản ứng Mukaiyama-aldol còn có thể sử dụng các xúc tác khác khi thực hiện trong môi trường chứa nước. Tác giả Kobayashi nói trên cũng đã công bố trước đó rằng các muối Fe (II) hoặc Fe (III) có hoạt tính trong phản ứng Mukaiyama-aldol khi thực hiện trong hỗn hợp dung môi tetrahydrofuran và nước, đặc biệt là khi có sử dụng thêm một chất hoạt động bề mặt làm xúc tác chuyển pha. Tác giả Mlynarski dựa trên cơ sở đó đã công bố lần đầu tiên việc sử dụng xúc tác sắt bất đối xứng cho phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng thực hiện trong dung môi chứa nước. Rất nhiều loại ligand bất đối xứng đã được thử nghiệm, tác giả đã rút ra kết luận các ligand họ pybox sẽ cho xúc tác có độ chọn lọc tốt nhất. Phản ứng được thực hiện với các aldehyde thơm có nhóm thế khác nhau, hoặc aldehyde họ α , β bất bão hòa, aldehyde no (bảng 3.11). Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng xảy ra hiệu quả trong hỗn hợp dung

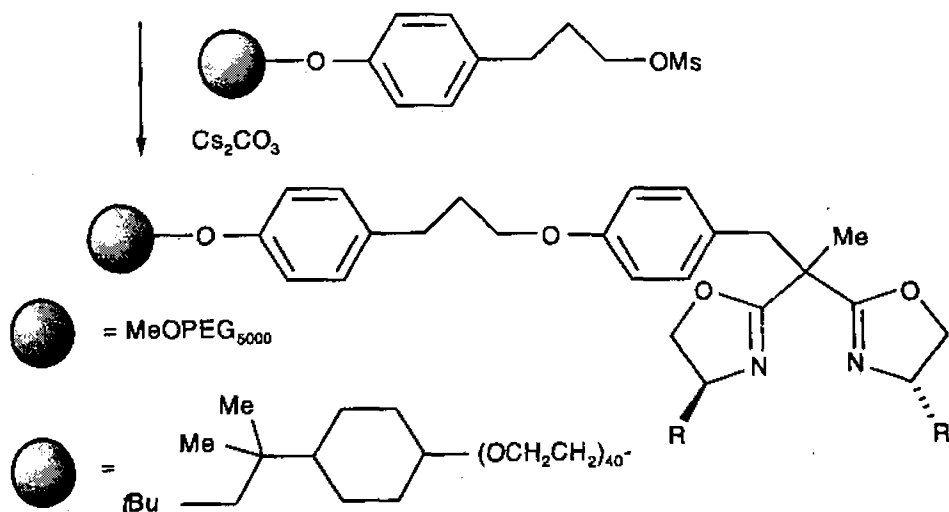
môi gồm có ethanol - nước. Tuy nhiên, xúc tác giảm hoạt tính nhanh khi phản ứng được thực hiện với sự có mặt của các dung môi như tetrahydrofuran (THF) hoặc dimethoxyethane (DME) (44).



Hình 3.26 Phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng sử dụng xúc tác phức gallium thực hiện trong môi trường chứa nước

Một loại xúc tác phức khác được nghiên cứu sử dụng cho phản ứng Mukaiyama-aldol trong môi trường chứa nước là xúc tác trên cơ sở gallium. Tác giả Wang đã sử dụng xúc tác phức gallium với hệ ligand do tác giả Trost phát triển. Hệ ligand này có cấu trúc bán crown ether (*semi-crown ether*), tương tác với muối $\text{Ga}(\text{OTf})_3$ ngay trong quá trình phản ứng để hình thành phức tương ứng (H.3.26) (45). Phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng sử dụng xúc tác gallium ở hàm lượng 20 mol% được thực hiện trong hệ dung môi nước - ethanol với tỷ lệ 9:1. Nếu không có mặt hệ ligand semi-crown ether, phản ứng Mukaiyama-aldol không xảy ra, chủ yếu chỉ thu được sản phẩm phản ứng thủy phân chất silyl enol ether. Trong điều kiện có mặt ligand, phản ứng của các aldehyde có cấu trúc xảy ra tương đối tốt với hiệu suất đạt trên 77%, và độ chọn lọc quang học của sản phẩm đạt 30 - 88% ee. Trong dung môi ethanol tuyệt đối, phản ứng xảy ra chậm và độ chọn lọc quang học của sản phẩm cũng giảm một cách đáng kể. Tương tự như vậy, phản ứng thực hiện trong dung môi dichloromethane khan hầu như không xảy ra với sản phẩm chỉ ở dạng vết. Điều này chứng tỏ nước đóng một vai trò quan trọng cho quá trình phản ứng.



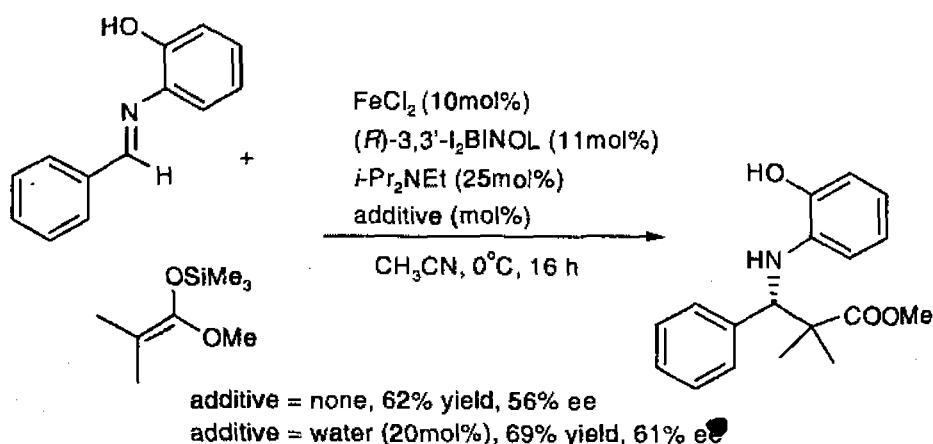


Hình 3.27 Điều chế ligand cố định trên chất mang polyethylene glycol sử dụng trong phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng thực hiện trong môi trường chứa nước.

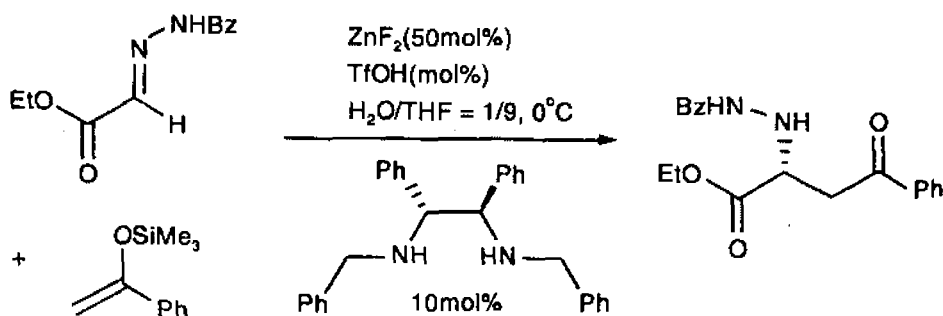
Một hướng nghiên cứu về phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng thực hiện trong môi trường chứa nước thu hút sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu là hướng cố định các xúc tác lên chất mang rắn. Như đã trình bày, sử dụng xúc tác rắn sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tách sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Tác giả Benaglia đã nghiên cứu cố định ligand họ *bis*(oxazoline) lên chất mang polyethylene glycol do cần chất mang rắn có tính ái nước. Quy trình điều chế ligand này gồm nhiều giai đoạn, trước hết malonate được chuyển hóa thành các dẫn xuất bisamide qua ba bước. Sau đó là giai đoạn đóng vòng oxazoline và giai đoạn deallyl hóa giải phóng nhóm $-\text{OH}$ phenolic tự do. Phản ứng giữa nhóm $-\text{OH}$ này với nhóm mesylate của polyethylene glycol sẽ cho sản phẩm mong muốn (H.3.27) (46). Phản ứng Mukaiyama-aldol bất đối xứng được thực hiện trong hệ dung môi chứa nước như đã trình bày ở trên, sử dụng ligand này với muối $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Phản ứng cho hiệu suất và độ chọn lọc tương tự như trường hợp phản ứng sử dụng xúc tác hòa tan trước đây trong cùng điều kiện. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm và tác chất dư được tách ra bằng phương pháp trích ly. Pha nước chứa xúc tác được thu hồi và tái sử dụng thêm hai lần mà hiệu suất và độ chọn lọc không thay đổi đáng kể.

Một loại phản ứng khác có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng thuộc họ Mannich. Phản ứng này có cơ chế tương tự phản ứng Mukaiyama-aldol ở một vài giai đoạn, và trong thực tế các xúc tác sử dụng cho phản ứng aldol

cũng có thể áp dụng cho các phản ứng Mannich. Tác giả Kobayashi đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Mannich trong dung môi hữu cơ là acetonitrile với sự có mặt của xúc tác phức sắt, được hình thành ngay trong phản ứng nhờ tương tác của FeCl_2 với ligand họ BINOL (1,1'-binaphthalene-2,2'-diol) (H.3.28). Phản ứng được thực hiện trong thời gian 16h ở nhiệt độ 0°C , đạt được hiệu suất 62% và sản phẩm có độ chọn lọc quang học 56%. Tác giả phát hiện ra rằng khi sử dụng thêm 20 mol% nước trong dung môi, hiệu suất phản ứng tăng lên 69% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm tăng lên 61% ee trong cùng điều kiện. Điều này chứng tỏ nước đã có tác dụng tăng hiệu quả của hệ xúc tác cho phản ứng Mannich (47).



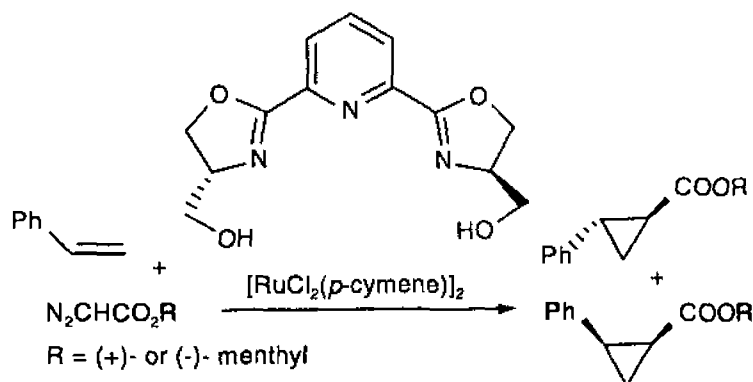
Hình 3.28 Phản ứng thuộc loại Mannich xảy ra tốt hơn khi có mặt phụ gia nước



Hình 3.29 Phản ứng loại Mannich thực hiện trong môi trường chứa nước

Cũng nghiên cứu về phản ứng loại Mannich có sử dụng xúc tác phức kim loại thực hiện trong môi trường chứa nước, tác giả Kobayashi đã lần đầu tiên công bố kết quả nghiên cứu thực hiện phản ứng giữa hydrazono ester và silyl enol ether trong hỗn hợp dung môi tetrahydrofuran và nước theo tỷ lệ 9:1 (H.3.29) (48). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 0°C với sự

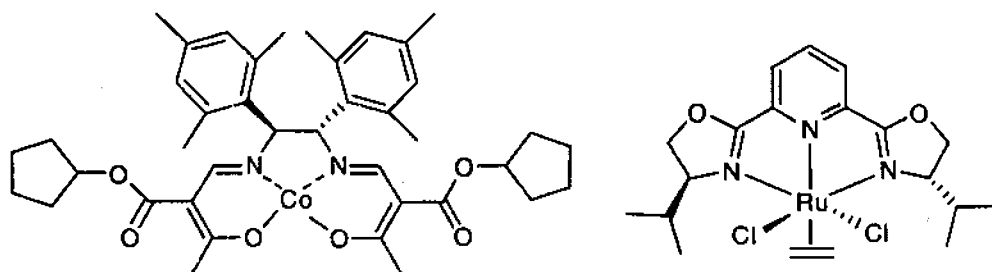
có mặt của xúc tác ZnF_2 ở hàm lượng 50 mol%. ZnCl_2 kết hợp với hệ ligand diamine bất đối xứng ngay trong quá trình phản ứng để hình thành xúc tác phức tương ứng. Trong điều kiện này, phản ứng cho sản phẩm có độ chọn lọc cao nhưng hiệu suất thấp. Tác giả phát hiện ra rằng sử dụng thêm phụ gia TFOH ở hàm lượng 1 mol% sẽ tăng hiệu suất phản ứng lên một cách đáng kể mà không ảnh hưởng đến độ chọn lọc quang học của sản phẩm. Trong điều kiện này, phản ứng đạt hiệu suất 89% và sản phẩm phản ứng có độ chọn lọc 92% ee. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy nếu không sử dụng ligand diamine bất đối xứng hoặc không sử dụng thêm nước trong hệ dung môi, hiệu suất cũng như độ chọn lọc của sản phẩm phản ứng giảm mạnh. Điều này một lần nữa chứng tỏ sự quan trọng của nước trong phản ứng Mannich bất đối xứng. Bằng cách thay đổi cấu trúc ligand, có thể thực hiện phản ứng ngay trong dung môi là nước nguyên chất, tuy nhiên trong một số trường hợp phải sử dụng thêm xúc tác chuyển pha.



Hình 3.30 Phản ứng đóng vòng cyclopropane thực hiện trong môi trường chứa nước

Một loại phản ứng khác có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng đóng vòng ba cạnh cyclopropane bất đối xứng. Đó là phản ứng chọn lọc quang học giữa một hợp chất olefin và một dẫn xuất diazoacetate, được xúc tác bởi nhiều loại xúc tác phức kim loại chuyển tiếp khác nhau. Tác giả Nishiyama đã nghiên cứu tổng hợp xúc tác phức *bis*(hydroxymethyldihydrooxazolyl)pyridine-ruthenium để sử dụng cho các phản ứng đóng vòng cyclopropane thực hiện trong môi trường chứa nước (H.3.30) (49). Xúc tác phức này cũng được hình thành ngay trong quá trình phản ứng từ phức $[\text{RuCl}_2(p\text{-cymene})]_2$ và các ligand thuộc họ *bis*(hydroxymethyldihydrooxazolyl)pyridine (pybox) có chứa các nhóm $-\text{OH}$. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi có mặt nước trong dung môi phản ứng,

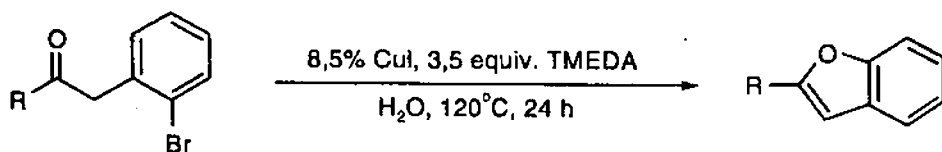
hiệu suất phản ứng cũng như độ chọn lọc quang học của sản phẩm tăng lên một cách đáng kể so với trường hợp sử dụng dung môi nguyên chất. Sử dụng toluene kết hợp với nước làm dung môi cho phản ứng, độ chọn lọc quang học của sản phẩm có thể lên đến 96 – 97% ee, trong khi phản ứng trong toluene nguyên chất cho sản phẩm với độ chọn lọc chỉ đạt 28% ee. Hiện tượng tương tự xảy ra cho trường hợp sử dụng tetrahydrofuran thay cho toluene trong phản ứng.

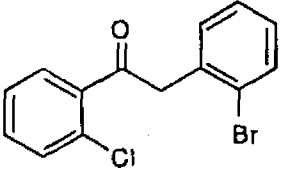
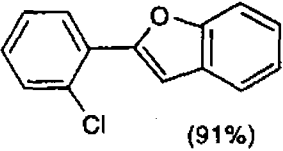
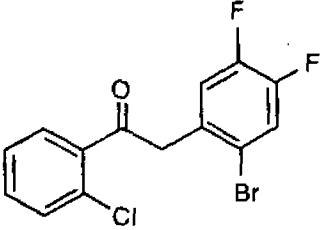
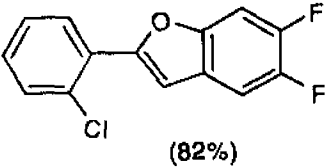
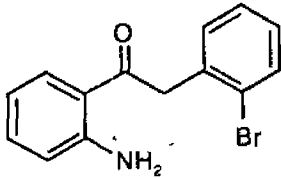
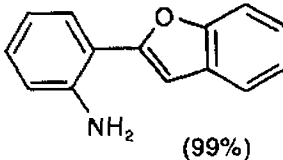
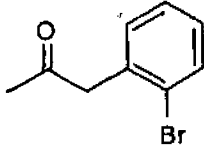
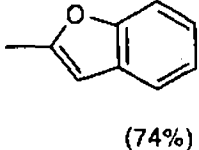
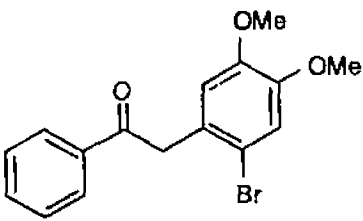
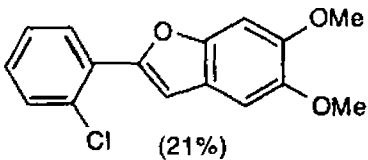
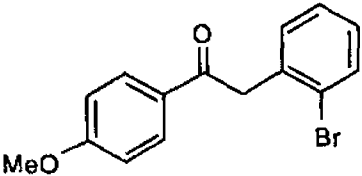
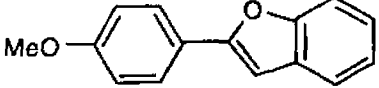
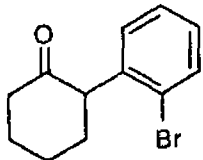
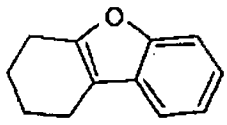


Hình 3.31 Một số xúc tác sử dụng cho phản ứng đóng vòng cyclopropane thực hiện trong môi trường chứa nước

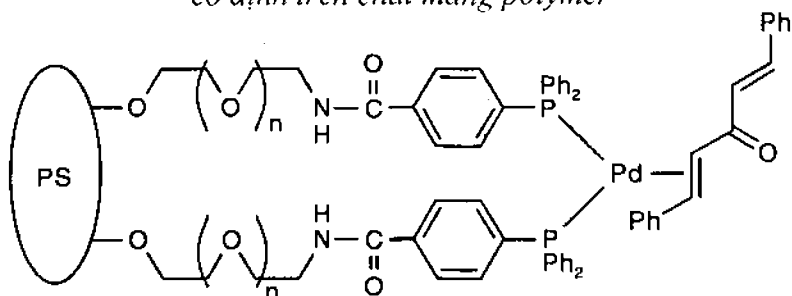
Cũng nghiên cứu về phản ứng đóng vòng cyclopropane từ các olefin và dẫn xuất diazoacetate thực hiện trong môi trường chứa nước, tác giả Charette đã sử dụng các xúc tác phức cobalt họ salen hoặc xúc tác phức ruthenium do tác giả Nishiyama phát triển (H.3.31) (50). Cũng tương tự như các trường hợp nói trên, phản ứng thực hiện trong môi trường chứa nước cho hiệu suất và độ chọn lọc của sản phẩm hoặc tương tự hoặc tốt hơn trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ khan cho phản ứng. Khi thực hiện các phản ứng đóng vòng cyclopropane trong nước, quá trình có một điểm nổi bật là hạn chế được các mối nguy hiểm về cháy nổ do các hợp chất diazoacetate - vốn có tính chất dễ cháy nổ gây ra. Do khi thực hiện quá trình trong môi trường chứa nước, có thể điều chế diazoacetate ngay trong quá trình phản ứng từ các hợp chất amine không có khả năng gây nổ tương ứng (điều chế *in situ*). Như vậy có thể loại trừ được các mối nguy hiểm khi tồn trữ, sử dụng hay vận chuyển các hợp chất diazoacetate này.

Bảng 3.12 Phản ứng tổng hợp benzo[*b*]furan sử dụng xúc tác đồng thực hiện trong nước



STT	Tác chất	Sản phẩm Benzofuran
1		 (91%)
2		 (82%)
3		 (99%)
4		 (74%)
5		 (21%)
6		 1st run 83% 2nd run 78%
7		 (76%)

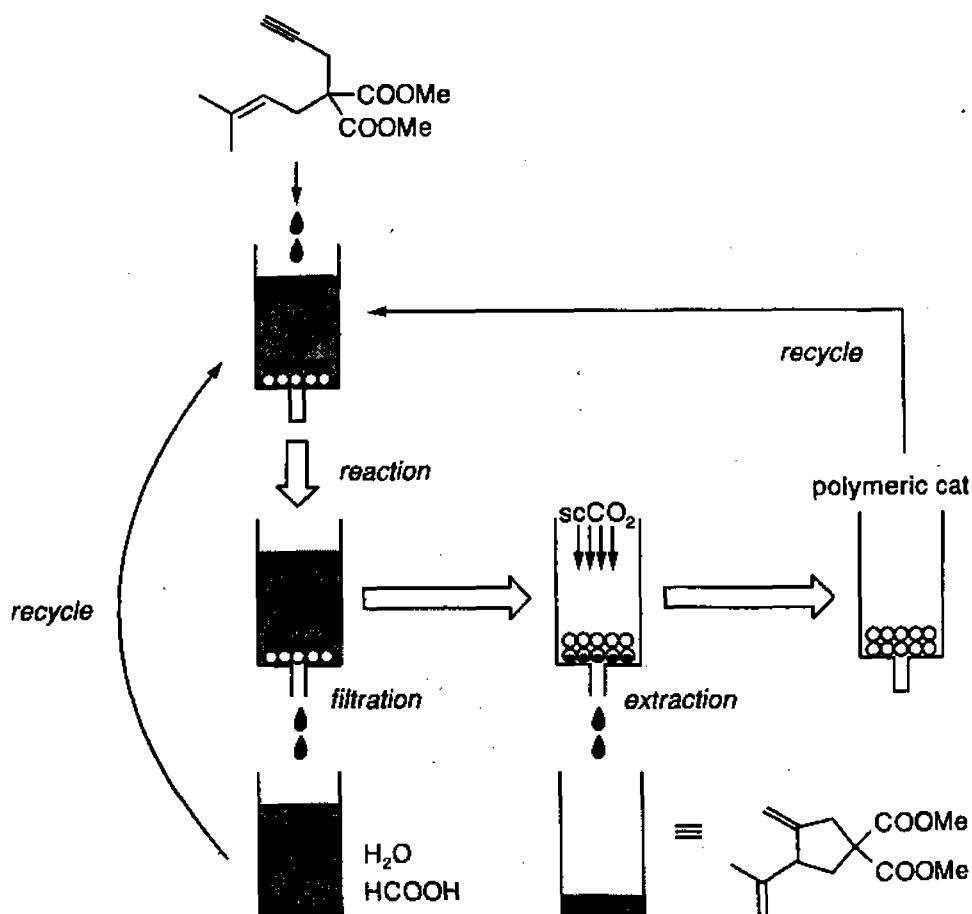
Bảng 3.13 Phản ứng đóng vòng - đồng phân hóa (cycloisomerization) thực hiện trong môi trường chứa nước với xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer



STT	1,6-enyne	Sản phẩm (%)
1		
2		
3		
4		
5		
6		

Cũng nghiên cứu các phản ứng sử dụng xúc tác phức thực hiện trong dung môi chứa nước, tác giả Sanmartin đã nghiên cứu quá trình tổng hợp các dẫn xuất benzo[*b*]furan sử dụng xúc tác phức đồng với ligand là tetramethylethylenediamine (TMEDA). Các hợp chất benzo[*b*]furan này có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, ví dụ các dẫn xuất 2-arylbenzofuran và dẫn xuất có các hoạt tính như kháng oxy hóa, kháng virus, kháng sốt rét... Vì vậy rất nhiều công trình nghiên cứu được thực hiện trên lĩnh vực này. Tác giả đã khảo sát phản ứng của rất nhiều dẫn xuất khác nhau, chứa các nhóm thế khác nhau trên phần bromoaryl. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của 8,5 mol% CuI kết hợp với TMEDA, trong dung môi nước ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian phản ứng khoảng 24h (bảng 3.12) (51). Các nhóm thế đẩy điện tử ở vị trí *para* đối với nhóm bromo sẽ làm giảm tốc độ phản ứng, ngược lại các nhóm thế hút điện tử có tác dụng làm tăng tốc độ phản ứng. Tuy nhiên khác với các quá trình truyền thống, khi thực hiện phản ứng trong dung môi là nước, dẫn xuất chứa nhóm amine tự do vẫn cho hiệu suất cao đến 99% và không có phản ứng phụ giữa nhóm bromo và nhóm amine xảy ra. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được trích ly ra khỏi hỗn hợp bằng dichloromethane. Pha nước chứa xúc tác được bổ sung ligand TMEDA và tái sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà hoạt tính giảm không đáng kể (STT 6, bảng 3.12).

Tác giả Uozumi đã nghiên cứu thực hiện các phản ứng đóng vòng - đồng phân hóa (*cycloisomerization*) các dẫn xuất 1,6-enyne thành các dẫn xuất cyclopentane tương ứng. Phản ứng sử dụng xúc tác phức palladium trên cơ sở phosphine được cố định trên chất mang polystyrene thông qua một chuỗi polyethylene glycol (bảng 3.13). Sử dụng thêm polyethylene glycol ở đây nhằm tăng tính ái nước cho xúc tác. Các phản ứng được thực hiện trong dung môi là nước, sử dụng xúc tác palladium nói trên với sự có mặt của HCOOH ở 25°C trong thời gian 48h. Các phản ứng được khảo sát đều cho hiệu suất cao, khoảng 82 - 92%. Ở đây, sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng sẽ nằm trong pha rắn của xúc tác, được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc. Sản phẩm sau đó được tách ra khỏi xúc tác bằng cách trích ly với CO₂ siêu tới hạn. Các vấn đề về lưu chất siêu tới hạn sẽ được giới thiệu ở các chương tiếp theo. Bằng cách này, sản phẩm thu được có độ tinh khiết trên 98% mà không cần phải tinh chế bằng sắc ký cột. Xúc tác rắn tách ra cùng với pha nước sẽ được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính hầu như vẫn không thay đổi (H.3.32) (52).



Hình 3.32 Thu hồi và tái sử dụng xúc tác trong phản ứng đóng vòng - đồng phân hóa thực hiện trong nước với xúc tác phức palladium cố định trên chất mang polymer

Một loại phản ứng đóng vòng khác được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng Pauson-Khand nội phân tử. Tác giả Chung đã nghiên cứu thực hiện phản ứng này trong môi trường chứa nước với xúc tác là cobalt ở dạng dung dịch keo của hạt nano (53). Phản ứng này trước đó sử dụng các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp trong các dung môi hữu cơ thông thường. Xúc tác cobalt ở dạng hạt nano được điều chế bằng cách khử dung dịch cobalt acetate trong nước với sự có mặt của chất hoạt động bề mặt là sodium dodecyl sulfate (SDS), và hệ keo các hạt nano tương đối ổn định trong vòng 3 ngày. Phản ứng Pauson-Khand nội phân tử của các hợp chất enyne được thực hiện trong nước với khí quyền CO ở áp suất 20 atm, nhiệt độ 130°C trong thời gian 12h. Tác giả đã sử dụng nhiều tác chất khác nhau cho phản ứng và hầu hết các trường hợp đều cho hiệu suất trên dưới

90% (bảng 3.14). Khi tác chất là enyne đầu mạch, sản phẩm enone và ketone tương ứng cùng hình thành với tỷ lệ 3:1. Các trường hợp khác phản ứng chỉ cho một sản phẩm. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm được tách ra khỏi pha nước. Xúc tác trong pha nước được tái sử dụng cho các phản ứng tiếp theo thêm bốn lần mà hoạt tính hầu như không thay đổi.

Bảng 3.14 Phản ứng Pauson-Khand nội phân tử sử dụng xúc tác cobalt dạng nano thực hiện trong dung môi là nước

STT	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			95(3/1)
2			96
3			90
4			92
5			88

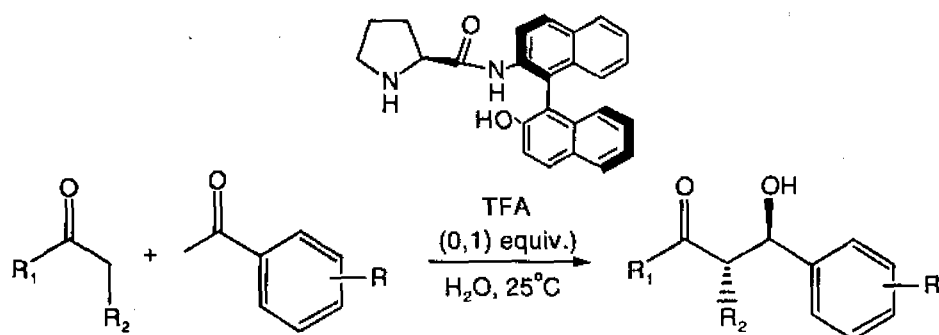
3.3 CÁC PHẢN ỨNG SỬ DỤNG XÚC TÁC KHÁC HOẶC KHÔNG SỬ DỤNG XÚC TÁC

3.3.1 Các phản ứng sử dụng xúc tác hữu cơ

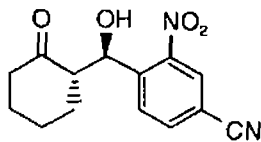
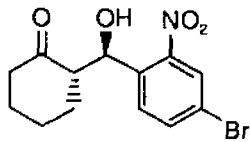
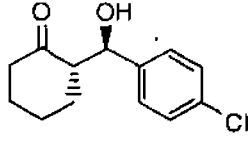
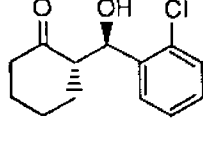
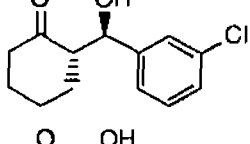
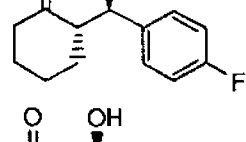
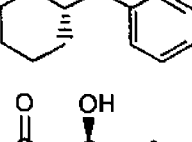
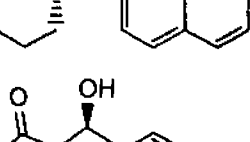
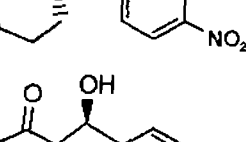
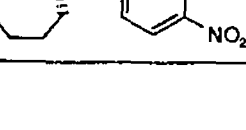
Một trong những phản ứng sử dụng xúc tác hữu cơ (*organocatalyst*) được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng aldol hóa bất đối xứng. Tác giả Zhang đã nghiên cứu điều chế xúc tác hữu cơ trên cơ sở 2-amino-2'-hydroxy-1,1'-binaphthyl (NOBIN) và pyrrolidine, và sử dụng xúc tác này cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng trực tiếp giữa các hợp chất aldehyde thơm chứa các nhóm thế khác nhau với cyclohexanone (bảng 3.15) (54). Các phản ứng được thực hiện với sự có mặt của 10 mol% xúc tác trong

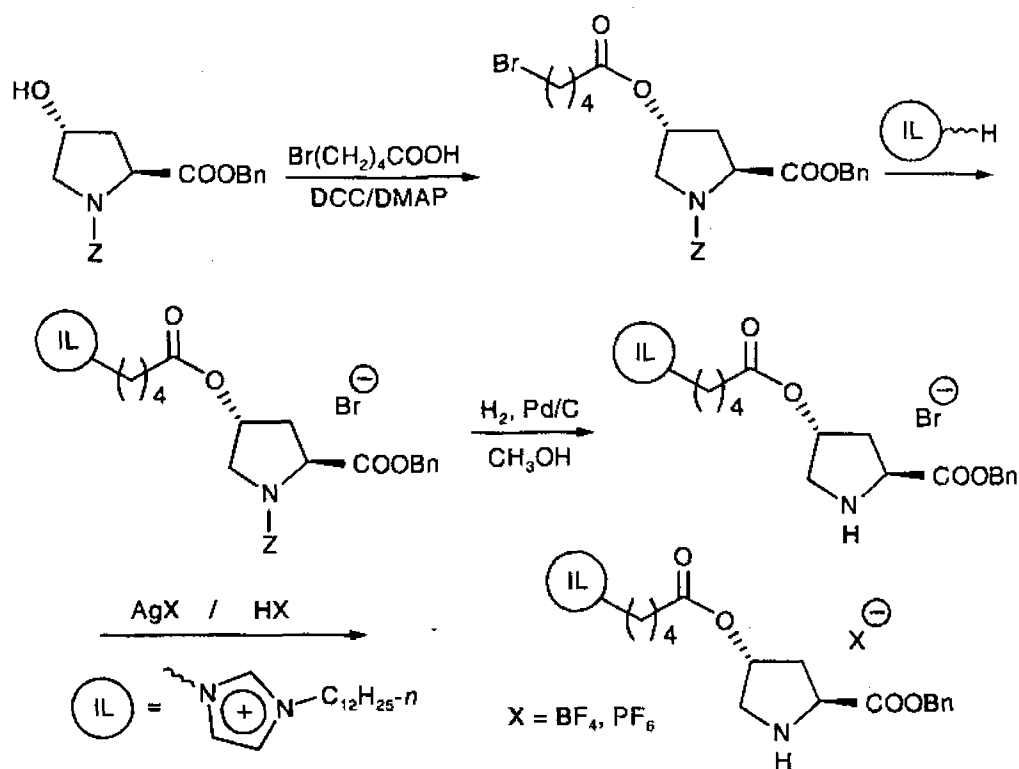
dung môi là nước ở 25°C. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi sử dụng thêm phụ gia là trifluoroacetic acid, hiệu suất của phản ứng và độ chọn lọc của sản phẩm tăng lên một cách đáng kể so với trường hợp không sử dụng thêm phụ gia. Trong điều kiện này, phản ứng thực hiện trong dung môi là nước cho hiệu suất cao hơn so với phản ứng trong tetrahydrofuran, mặc dù độ chọn lọc quang học của sản phẩm của hai trường hợp hầu như tương tự nhau. Điểm hạn chế của xúc tác này là phản ứng của các hợp chất aldehyde no mạch hở và ketone mạch hở xảy ra hầu như không đáng kể, tuy nhiên rất hiệu quả cho aldehyde thơm và ketone mạch vòng.

Bảng 3.15 Phản ứng aldol hóa bất đối xứng giữa các hợp chất aldehyde thơm với cyclohexanone



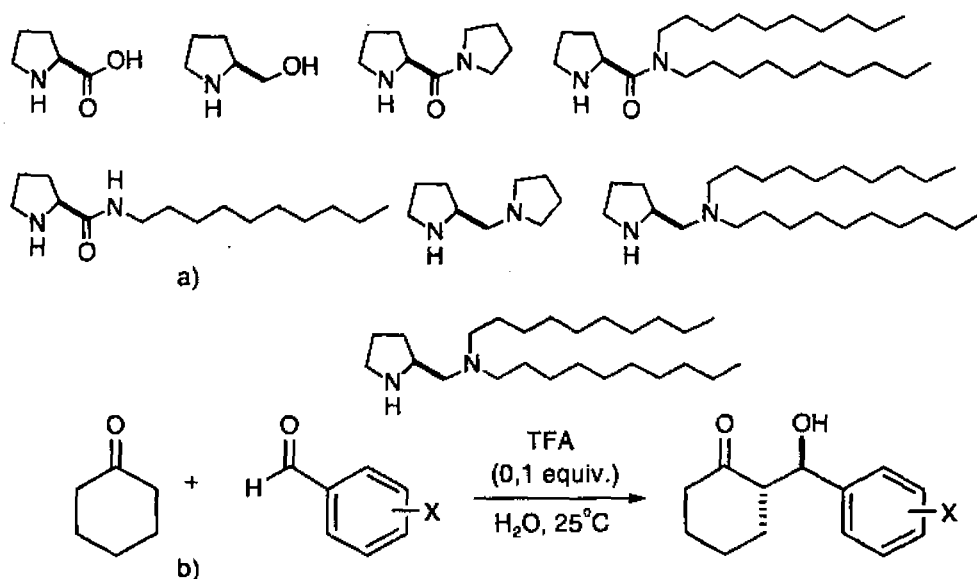
STT	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	anti:syn	ee (%)
1		24	99	93:7	96
2		24	99	94:6	97
3		24	92	96:4	33
4		6	99	94:6	88

5		48	90	93:7	94
6		72	95	92:8	93
7		72	92	95:5	91
8		72	90	99:1	86
9		72	95	94:6	91
10		72	55	92:8	84
11		72	50	90:10	81
12		72	85	94:6	80
13		24	90	70:30	83
14		48	53	72:28	62



Hình 3.33 Điều chế xúc tác (S)-proline “cố định” lên chất lỏng ion sử dụng cho phản ứng aldol hóa thực hiện trong dung môi là nước

Cũng nghiên cứu về phản ứng aldol hóa, tác giả Zlotin đã nghiên cứu điều chế xúc tác (S)-prolin “cố định” lên chất lỏng ion họ alkyliimidazolium chứa gốc alkyl *n*-dođecyl, và sử dụng xúc tác này cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng giữa các hợp chất ketone vòng và aldehyde thơm chứa các nhóm thế khác nhau trong môi trường nước (H.3.33) (55). Xúc tác chứa nhóm carboxylic acid, nhóm amine, và phần chất lỏng ion có tính ái nước, giúp cho xúc tác hoạt động tốt hơn trong môi trường chứa nước. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường, với sự có mặt của 30 mol% xúc tác nói trên. Hầu hết các trường hợp nghiên cứu phản ứng cho hiệu suất cao, một số phản ứng có thể lên đến 95%; và sản phẩm có độ chọn lọc quang học có thể trên 99% ee. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư được trích ly bằng diethyl ether. Xúc tác chất lỏng ion trong nước được thu hồi và tái sử dụng nhiều lần mà hoạt tính vẫn không thay đổi đáng kể. Ví dụ với trường hợp phản ứng giữa cyclohexanone và methyl 4-formylbenzoate, phản ứng đạt độ chuyển hóa 86% ở lần sử dụng thứ nhất và 83% ở lần sử dụng thứ năm. Độ chọn lọc quang học của sản phẩm đều trên 99% ee trong tất cả các trường hợp thu hồi và tái sử dụng xúc tác.

Bảng 3.16 Các xúc tác hữu cơ sử dụng cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng trong nước (a) và phản ứng của các aldehyde thơm với cyclohexanone (b)

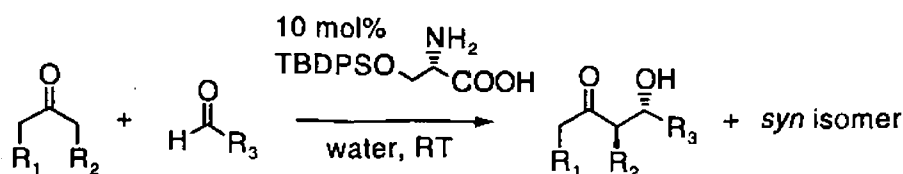
STT	X	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	anti:syn	ee (%)
1	4-CN	48	99	86:14	87
2	4-CO ₂ Me	48	89	90:10	91
3	4-Br	72	43	91:9	97
4	4-Cl	72	74	88:12	90
5	4-H	72	46	90:10	99
6	4-OMe	72	5	86:14	96
7	3-NO ₂	24	99	90:10	99
8	2-NO ₂	24	98	89:11	98

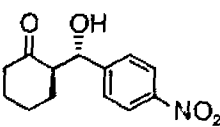
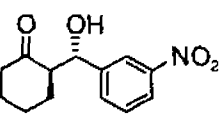
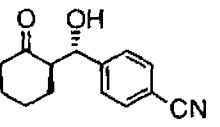
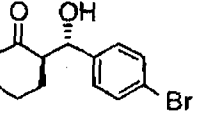
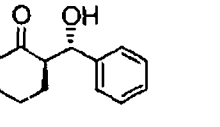
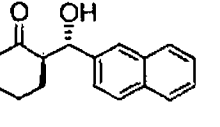
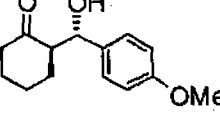
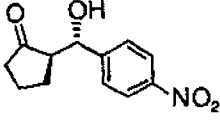
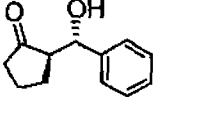
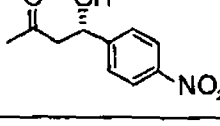
Tác giả Takabe đã nghiên cứu sử dụng bảy dẫn xuất amine khác nhau làm xúc tác cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng giữa cyclohexanone và *p*-nitrobenzaldehyde thực hiện trong dung môi là nước (bảng 3.16 a) (56). Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường ở hàm lượng xúc tác là 10 mol%, có mặt hoặc không có mặt phụ gia như acetic acid, trifluoroacetic acid, hoặc Lewis acid như scandium trifluoromethanesulfonate. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng không tan trong nước được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp ly tâm. Kết quả nghiên cứu cho thấy trong các xúc tác được khảo sát, dẫn xuất diamine chứa các gốc alkyl

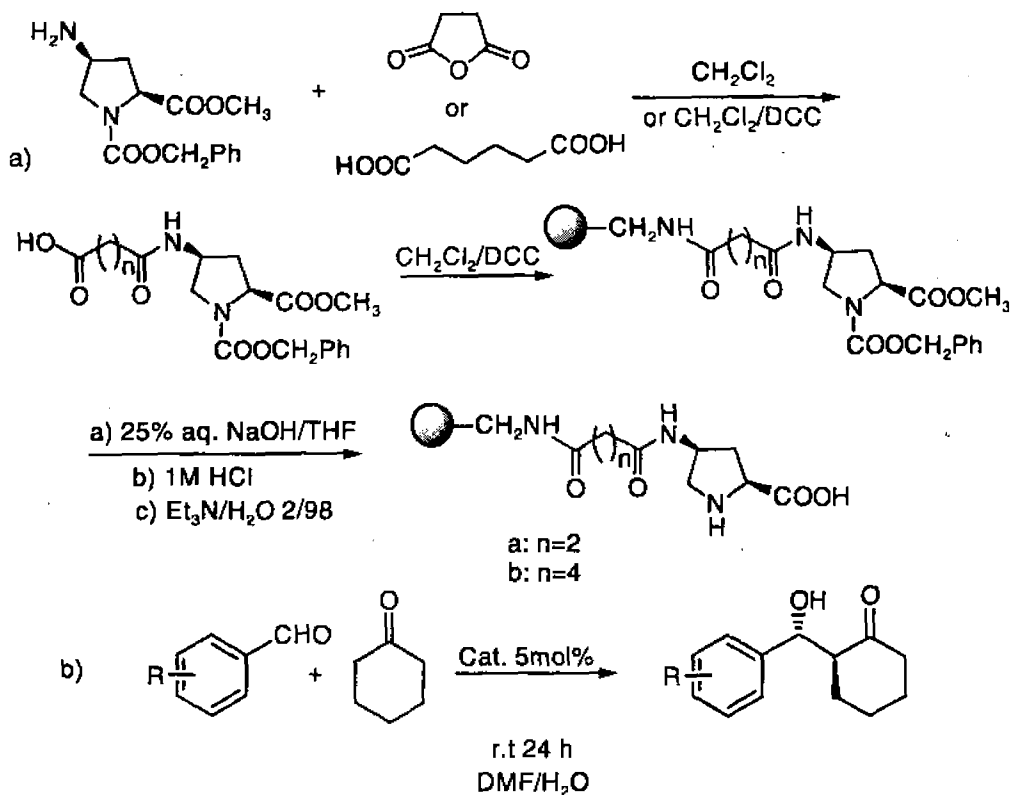
mạch dài có hoạt tính và độ chọn lọc tốt nhất, và hoạt tính cũng như độ chọn lọc của xúc tác được tăng cường khi có mặt phụ gia trifluoroacetic acid. Vì vậy, xúc tác này được sử dụng để khảo sát phản ứng của các dẫn xuất từ benzaldehyde chứa các nhóm thế khác nhau (bảng 3.16b). Tác giả còn khảo sát phản ứng giữa *p*-nitrobenzaldehyde với các hợp chất ketone có cấu trúc khác nhau. Hiệu suất của phản ứng và độ chọn lọc của sản phẩm thu được ở đây hoặc cao hơn hoặc tương tự như trường hợp phản ứng thực hiện trong dung môi hữu cơ là dimethylsulfoxide (DMSO). Đặc biệt, kết quả nghiên cứu cũng cho thấy các ketone tan trong nước như diethyl ketone hoặc ethyl methyl ketone tham gia phản ứng chậm hơn trường hợp ketone không tan trong nước như 2-octanone.

Một loại xúc tác hữu cơ khác được quan tâm nghiên cứu sử dụng cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng thực hiện trong môi trường chứa nước là xúc tác trên cơ sở siloxy-*L*-serine. Tác giả Tao đã nghiên cứu điều chế xúc tác từ *L*-serine với nhóm hydroxyl được bảo vệ bằng *tert*-butyldiphenylchlorosilane (TBDPSCI). Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng của các hợp chất aldehyde và ketone trong dung môi là nước ở nhiệt độ thường. Phản ứng đầu tiên được nghiên cứu là phản ứng giữa cyclohexanone và *p*-nitrobenzaldehyde. Kết quả nghiên cứu cho thấy sử dụng *L*-serine chưa được bảo vệ nhóm hydroxyl làm xúc tác, phản ứng hầu như không xảy ra. Trong khi phản ứng sử dụng xúc tác TBDPS-*L*-serine trong điều kiện tương tự cho hiệu suất 95% và sản phẩm có độ chọn lọc quang học 98% ee (bảng 3.17). Phản ứng thực hiện trong dung môi dimethylsulfoxide (DMSO) hoặc không sử dụng dung môi đều cho hiệu suất và độ chọn lọc thấp hơn trường hợp phản ứng thực hiện trong nước. Phản ứng của một dãy các aldehyde và ketone khác cũng đã được thực hiện trong nước với xúc tác nói trên. Hầu hết các trường hợp đều cho hiệu suất phản ứng và độ chọn lọc của sản phẩm tốt (57).

Bảng 3.17 Phản ứng aldol hóa bất đối xứng sử dụng xúc tác siloxy-*L*-serine thực hiện trong môi trường chứa nước



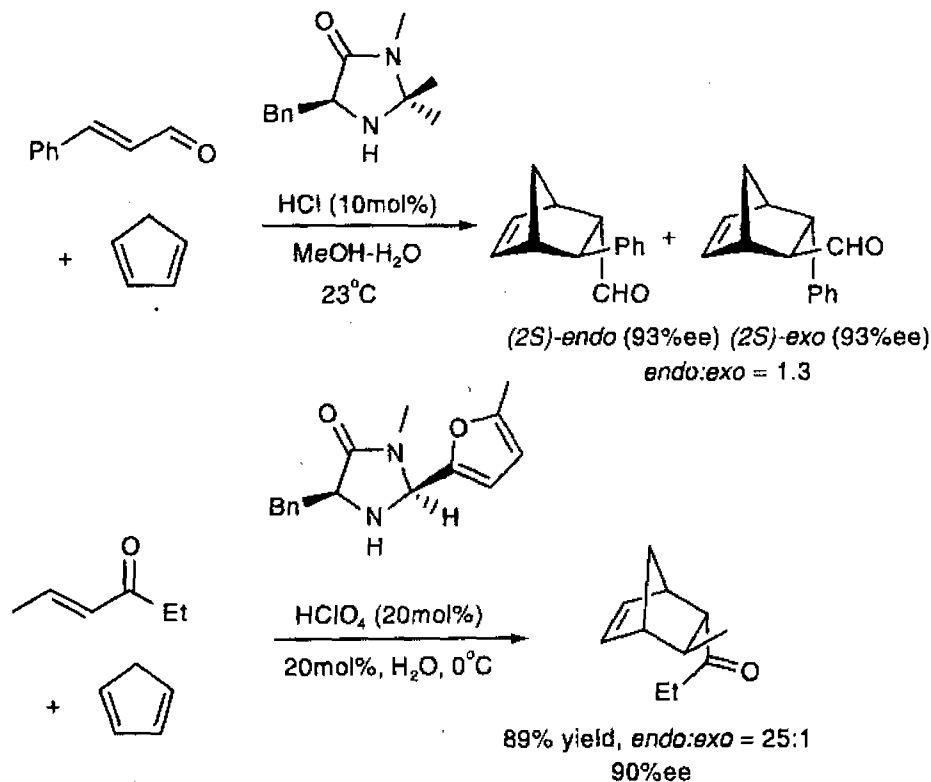
STT	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)	<i>anti:syn</i>	ee (%)
1		16	95	87:13	98
2		16	90	86:14	92
3		20	87	87:13	90
4		20	70	87:13	91
5		22	63	86:14	92
6		22	70	83:17	91
7		26	41	81:19	90
8		6	78	55:45	84
9		18	62	52:48	82
10		42	51	—	38



Hình 3.34 Điều chế xúc tác *L*-proline cố định trên chất mang polymer
(a) sử dụng cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng thực hiện
trong môi trường chứa nước (b)

Với mục đích tạo điều kiện thuận lợi hơn cho quá trình tách, thu hồi và tái sử dụng xúc tác đối với phản ứng aldol hóa thực hiện trong môi trường chứa nước, tác giả Tao đã nghiên cứu điều chế xúc tác trên cơ sở *L*-proline được cố định lên chất mang polystyrene (H.3.34) (58). Bắt đầu từ (2*S*,4*S*)-*N*-Cbz-4-aminoproline methyl ester, thực hiện phản ứng với succinic anhydride hoặc hexanedioic acid để thu được sản phẩm có chứa nhóm carboxylic acid. Nhóm chức này tham gia phản ứng với nhóm amine có sẵn trên chất mang aminomethyl polystyrene, thu được hai sản phẩm xúc tác mong muốn tương ứng. Các xúc tác nói trên được sử dụng cho phản ứng aldol hóa bất đối xứng giữa cyclohexanone và các hợp chất aldehyde thơm chứa các nhóm thế khác nhau trong dung môi là hỗn hợp dimethylformamide (DMF) và nước. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nước có tác dụng làm tăng tốc độ phản ứng và độ chọn lọc của sản phẩm một cách đáng kể. Ví dụ phản ứng của *o*-nitrobenzaldehyde với cyclohexanone trong DMF nguyên chất cho hiệu suất 30% và sản phẩm có độ

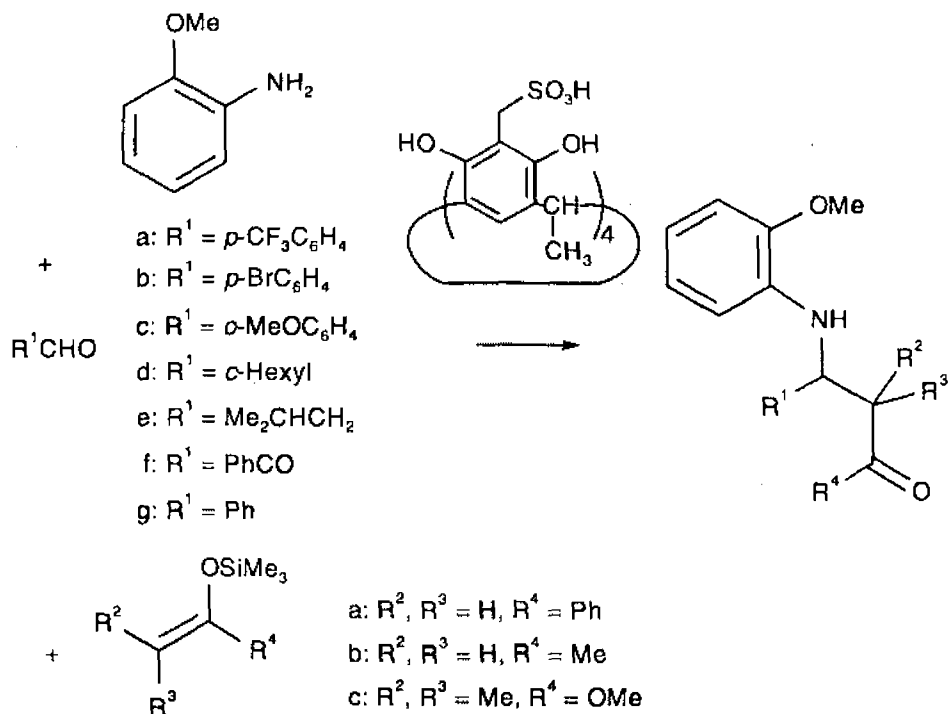
chọn lọc 87% ee. Trong khi đó phản ứng trong hỗn hợp DMF và nước với tỷ lệ 15:1 trong cùng điều kiện cho hiệu suất 73% và độ chọn lọc 95% ee. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng thêm bốn lần nữa mà hoạt tính hầu như không thay đổi đáng kể.



Hình 3.35 Các phản ứng đóng vòng Diels-Alder bất đối xứng sử dụng xúc tác hữu cơ thực hiện trong môi trường chứa nước

Một loại phản ứng khác sử dụng xúc tác hữu cơ và được nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng đóng vòng Diels-Alder bất đối xứng. Tác giả MacMillan đã nghiên cứu thực hiện phản ứng đóng vòng [4+2] giữa các hợp chất aldehyde không no chứa liên kết đôi C=C ở vị trí α,β với các hợp chất diene liên hợp. Xúc tác được sử dụng trong trường hợp này là các dẫn xuất từ (5S)-5-benzyl-2,2,3-trimethylimidazolidin-4-one ở dạng muối với HCl, hoặc từ (2S,5S)-5-benzyl-3-methyl-2-(5-methylfuran-2-yl)-imidazolidin-4-one ở dạng muối với HClO₄ (H.3.35). Các phản ứng được thực hiện trong hỗn hợp methanol và nước cho trường hợp xúc tác là muối với HCl, hoặc trong nước nguyên chất cho trường hợp xúc tác với muối HClO₄. Tác giả thực hiện phản ứng với nhiều dẫn xuất của diene chứa

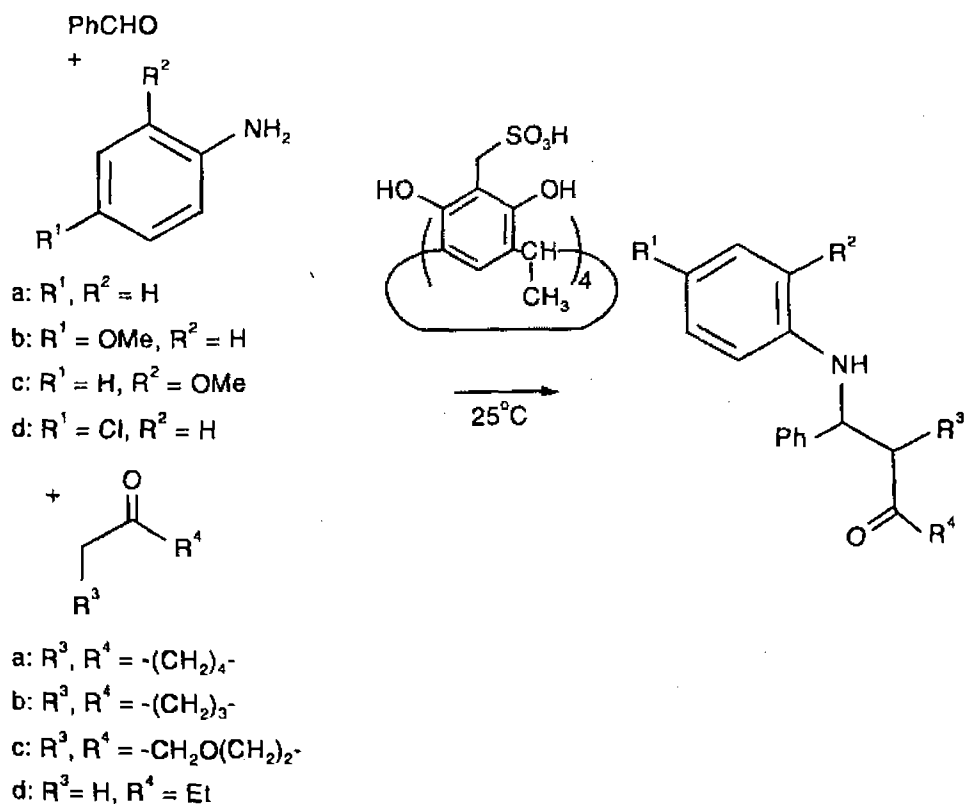
các nhóm thế khác nhau cũng như các hợp chất ái diene chứa các nhóm thế khác nhau trong môi trường chứa nước. Các phản ứng xảy ra với hiệu suất có thể đạt 99% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm trên 90% ee. Với các hệ xúc tác này, tác giả có thể thực hiện phản ứng đóng vòng [4+2] của nhiều hợp chất trong môi trường chứa nước, mà nếu thực hiện phản ứng của chúng trong các dung môi hữu cơ thông thường với các xúc tác Lewis acid trước đây sẽ cho nhiều sản phẩm phụ (59, 60).



Hình 3.36 Các phản ứng loại Mannich với xúc tác họ calixarene sulfonic acid sử dụng tác nhân ái nhân là silyl enolate thực hiện trong nước

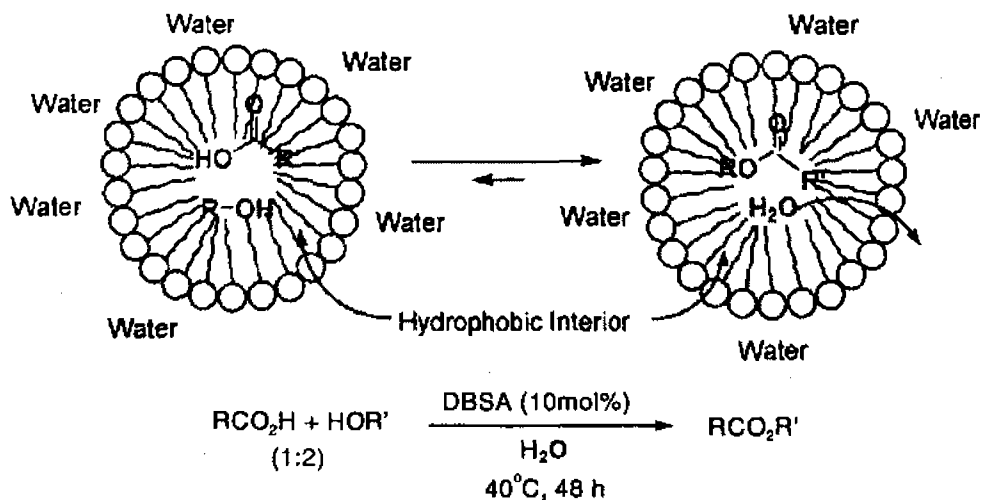
Các phản ứng sử dụng xúc tác hữu cơ thuộc họ acid cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước. Tác giả Shimizu đã nghiên cứu các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon thuộc họ Mannich thực hiện trong môi trường chứa nước. Xúc tác sử dụng cho các phản ứng này là hợp chất calixarene sulfonic acid tan trong nước (H.3.36 và H.3.37). Các hợp chất họ calixarene này đã được nghiên cứu điều chế trước đó và cũng đã được sử dụng trong các hệ xúc tác cho phản ứng họ aldol, Michael... Các tác nhân ái nhân trong phản ứng có thể là các hợp chất silyl enolate hoặc các hợp chất ketone. Các phản ứng được thực hiện trong dung

môi là nước với sự có mặt của 10 mol% xúc tác, trong thời gian phản ứng từ 2 – 8h, tùy thuộc vào cấu trúc của tác chất. Hầu hết các phản ứng được khảo sát trong điều kiện này có hiệu suất cao, có thể đạt trên 95%. Tác giả cũng nghiên cứu khả năng thu hồi và tái sử dụng xúc tác họ calixarene, trong đó sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm phản ứng được trích ly ra khỏi hỗn hợp bằng ethyl acetate. Pha nước chứa xúc tác được thu hồi và sử dụng trực tiếp cho phản ứng tiếp theo. Kết quả cho thấy pha nước chứa xúc tác được tái sử dụng thêm bốn lần nữa mà hoạt tính vẫn không thay đổi so với trường hợp xúc tác mới ban đầu. Tác giả cũng so sánh hiệu quả của xúc tác calixarene với một số xúc tác thương mại cho phản ứng như *p*-dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA) và hỗn hợp HBF_4 với sodium dodecyl sulfate (SDS). Hoạt tính của các xúc tác này giảm mạnh sau mỗi lần sử dụng, ngoài ra vấn đề tách sản phẩm cũng khó khăn trong các trường hợp này do DBSA và SDS có xu hướng hình thành các hệ nhũ bền trong hỗn hợp phản ứng (61).



Hình 3.37 Các phản ứng loại Mannich với xúc tác họ calixarene sulfonic acid sử dụng tác nhân ái nhân là ketone thực hiện trong nước

Bảng 3.18 Các phản ứng ester hóa thực hiện trong nước với xúc tác DBSA

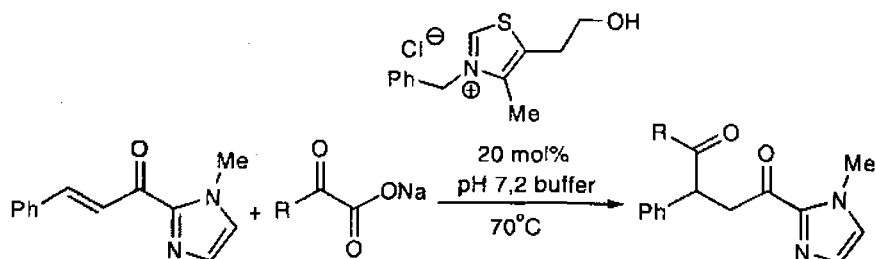


STT	R	R'	Hiệu suất (%)
1	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	$-(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	89
2	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	$-\text{CH}_2\text{Ph}$	82
3	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	97
4	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	> 99
5	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	c-Hex	70
6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}-$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	69
7	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{16}-$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	98
8	PhCH_2-	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	92
9	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2-$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	90
10	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4-$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	91
11	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4-$	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	97
12	$\text{Ph}(\text{CH}_2)_4-$	$-(\text{CH}_2)_{12}\text{Br}$	91
13	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$  $(\text{CH}_2)_7$	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	95
14	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7$  $(\text{CH}_2)_7$	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	97
15	c-Hex	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	90
16	c-Hex	$-(\text{CH}_2)_{13}\text{CH}_3$	95
17	1-adamantyl	$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	93

Thông thường khi thực hiện các phản ứng có hình thành sản phẩm phụ là nước, cần phải tách nước trong suốt quá trình phản ứng để tăng hiệu suất cho quá trình. Nếu nước tích tụ trong hỗn hợp phản ứng với một lượng lớn, quá trình phản ứng sẽ chậm lại. Chính vì vậy, việc thực hiện các phản ứng sinh ra nước trong dung môi là nước trước đây không được nghiên cứu nhiều, vì điều này có vẻ không bình thường. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, các công trình nghiên cứu về lĩnh vực này đã cho thấy vẫn có thể thực hiện các phản ứng hình thành sản phẩm phụ là nước ngay trong dung môi chứa nước. Tác giả Kobayashi đã nghiên cứu sử dụng chất hoạt động bề mặt DBSA làm xúc tác cho phản ứng ester hóa thực hiện ngay trong nước (bảng 3.18). Xúc tác chất hoạt động bề mặt đã hình thành hệ nhũ tương với các giọt nhũ có đầu ái nước hướng ra ngoài và các gốc kỵ nước tập trung lại với nhau. Phản ứng xảy ra trong các giọt nhũ sẽ hình thành nước, nước được chuyển ra môi trường nước bên ngoài tương tự như một hình thức tách nước. Từ đó, phản ứng được thúc đẩy theo hướng mong muốn. Sử dụng phương pháp này, không cần phải dùng thêm các biện pháp tách nước truyền thống, không cần sử dụng tác nhân hút nước hoặc tác nhân tạo hỗn hợp đẳng phí như các quá trình truyền thống (3, 62).

Tác giả Scheidt đã nghiên cứu thực hiện một loại phản ứng khác trong môi trường chứa nước, đó là phản ứng cộng hợp liên hợp (*conjugate addition*) của các carbonyl anion. Xúc tác được sử dụng trong nghiên cứu này là muối họ thiazolium, có thể hoạt động trong môi trường chứa nước với một khoảng pH khá rộng, khoảng pH 5 - pH 12 (bảng 3.19) (63). Trong điều kiện trung hòa trong môi trường chứa nước, sự kết hợp của các hợp chất α -keto carboxylate và xúc tác thiazolium ở hàm lượng xúc tác 20 mol% sinh ra các tác nhân ái nhân carbonyl hoạt động. Tác nhân này tham gia phản ứng một cách dễ dàng với các hợp chất họ 2-acyl-imidazole bất bão hòa trong hỗn hợp methanol và nước với pH 7,2 ở nhiệt độ 70°C, hình thành các sản phẩm họ 1,4-dicarbonyl tương ứng với hiệu suất cao 72 – 95%. Riêng trường hợp dẫn xuất α -keto carboxylate chứa nhóm trifluoroacetyl không tham gia phản ứng trong điều kiện này. Do xúc tác có thể hoạt động trong một khoảng khá rộng nói trên, có thể áp dụng cho các trường hợp tác chất chứa các nhóm thế hoặc nhạy với acid hoặc nhạy với base, bằng cách điều chỉnh pH của dung dịch phản ứng với dung dịch đệm thích hợp.

Bảng 3.19 Phản ứng cộng hợp của hợp chất α -keto carboxylate thực hiện trong môi trường chứa nước với xúc tác trên cơ sở muối thiazolium

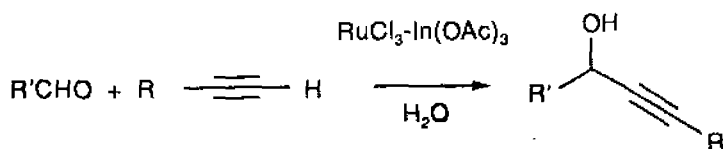


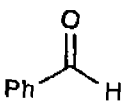
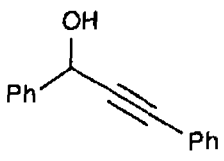
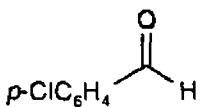
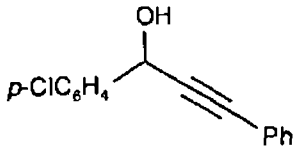
STT	α -keto carboxylate	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			92%
2			90%
3			72%
4			96%
5			76%
6			91%
7			95%
8			0%

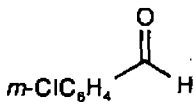
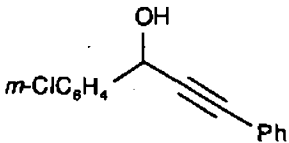
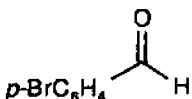
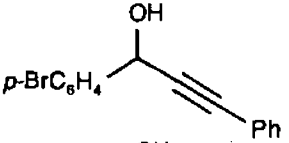
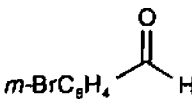
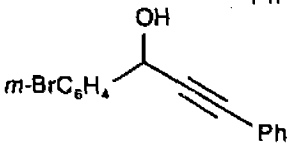
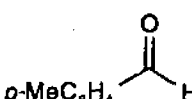
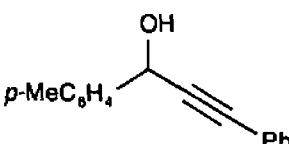
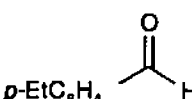
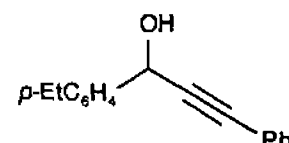
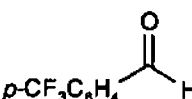
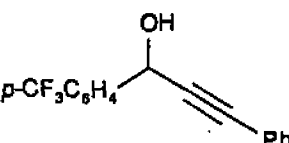
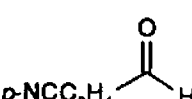
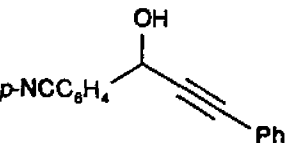
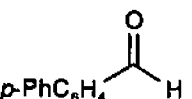
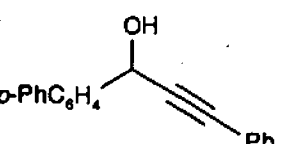
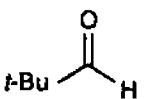
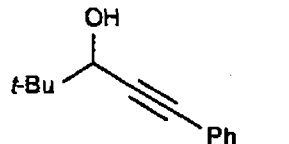
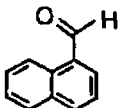
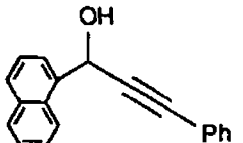
3.3.2 Các phản ứng sử dụng xúc tác khác và phản ứng không sử dụng xúc tác

Bên cạnh các phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp hoặc xúc tác hữu cơ, các phản ứng sử dụng xúc tác muối vô cơ, acid vô cơ, base vô cơ hoặc các phản ứng không sử dụng xúc tác cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước. Nguyên nhân của xu hướng này cũng do nước là dung môi xanh nhất hiện nay. Bên cạnh đó, phản ứng thực hiện trong nước có một số tính chất đặc biệt khác với phản ứng trong dung môi hữu cơ thông thường cũng là một động lực. Tác giả Li đã nghiên cứu thực hiện phản ứng cộng hợp giữa phenylacetylene với các hợp chất aldehyde thông qua sự hoạt hóa liên kết C-H theo kiểu Grignard (bảng 3.20) (64). Phản ứng sử dụng xúc tác là muối RuCl_3 , với sự có mặt của một muối indium như $\text{In}(\text{OAc})_3$, $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{In}(\text{NO}_3)_3$. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự kết hợp giữa RuCl_3 với $\text{In}(\text{OAc})_3$ cho kết quả tốt nhất. Thay muối RuCl_3 bằng phức $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ sẽ làm giảm hiệu quả của xúc tác. Mặc dù không phải là yếu tố tiên quyết, sự có mặt của một base hữu cơ như morpholine hoặc pyrrolidine sẽ làm tăng tốc độ phản ứng, trong đó morpholine cho kết quả tốt hơn. Bên cạnh đó, sử dụng dung dịch K_2CO_3 5% thay cho nước tinh khiết cũng làm tăng hiệu suất phản ứng một cách đáng kể.

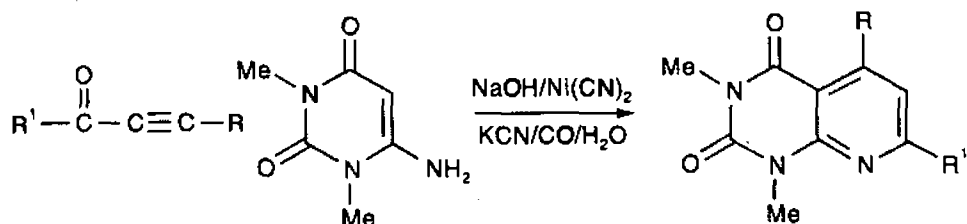
Bảng 3.20 Phản ứng cộng hợp giữa phenylacetylene với các hợp chất aldehyde thông qua sự hoạt hóa liên kết C-H theo kiểu Grignard thực hiện trong nước



STT	Aldehyde	Điều kiện	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1		80°C/48 h		57
2		95°C/24 h		52

3		95°C/24 h		40
4		95°C/24 h		60
5		95°C/24 h		51
6		80°C/24 h		46
7		95°C/48 h		41
8		70°C/48 h		94
9		60°C/48 h		27
10		95°C/48 h		42
11		60°C/24 h		38
12		85°C/48 h		47

Bảng 3.21 Tổng hợp các dẫn xuất 2,4-dioxypyrido[2,3-d]pyrimidine từ các hợp chất α -ketoalkyne và 6-amino-1,3-dimethyluracil, thực hiện trong dung môi là nước

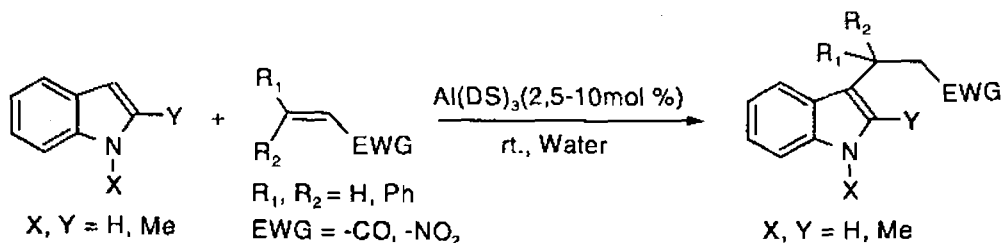


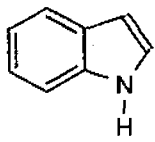
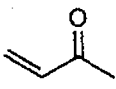
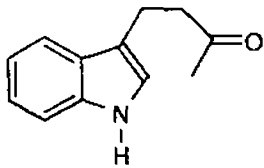
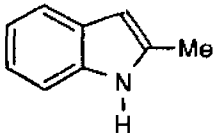
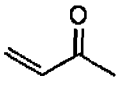
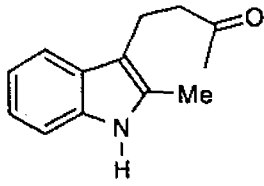
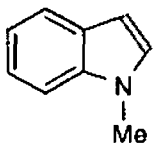
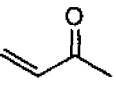
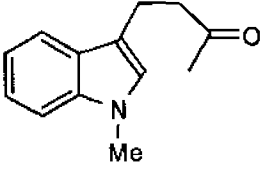
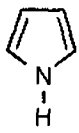
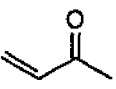
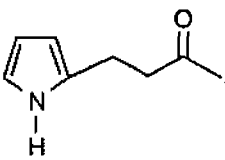
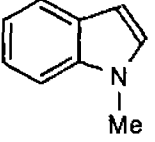
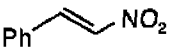
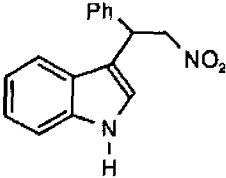
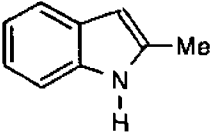
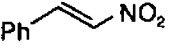
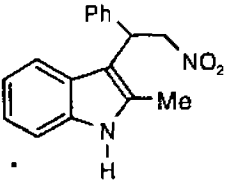
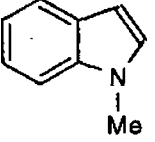
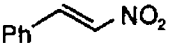
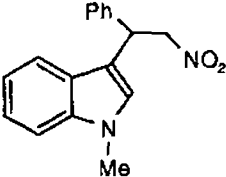
STT	α -Ketoalkynes R-		2,4-Dioxypyrido[2,3-d]pyrimidines	Hiệu suất (%)
	R	R'		
1	ⁿ Bu	Me		98,6
2	ⁿ Bu	Et		96,7
3	ⁿ Bu	Pr		95,8
4	Ph	Me		97,0
5	Ph	Et		96,8
6	Ph	Pr		95,6

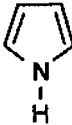
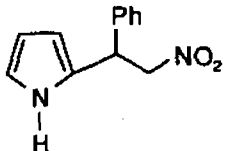
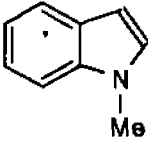
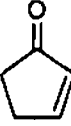
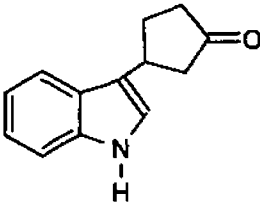
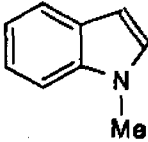
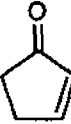
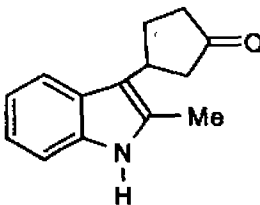
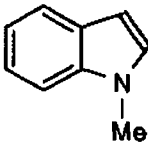
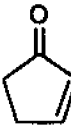
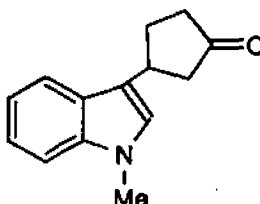
Cũng nghiên cứu về các phản ứng hữu cơ thực hiện trong dung môi là nước được xúc tác bằng các muối vô cơ, tác giả Sharma đã nghiên cứu tổng hợp các dẫn xuất 2,4-dioxypyrido[2,3-d]pyrimidine từ các hợp chất α -ketoalkyne và 6-amino-1,3-dimethyluracil, thực hiện trong nước ở điều kiện nhiệt độ thường và áp suất thường. Xúc tác sử dụng cho các phản ứng này là hệ muối $\text{Ni}(\text{CN})_2 - \text{CO} - \text{KCN} - \text{NaOH}$. Hệ xúc tác này trước đó đã được nghiên cứu sử dụng trong các phản ứng chuyển hóa các hợp chất α -ketoalkyne thành các hợp chất δ -hydroxylactam trong điều kiện dung môi hữu cơ có mặt xúc tác chuyển pha cũng bởi nhóm nghiên cứu của tác giả này. Phản ứng thực hiện trong dung môi nước ở đây rõ ràng có rất nhiều thuận lợi hơn so với trường hợp thực hiện trong điều kiện trong dung môi hữu cơ với sự có mặt của xúc tác chuyển pha. Các phản ứng được khảo sát đều cho hiệu suất thu sản phẩm cao trên 95% sau thời gian phản ứng 0,5h. (bảng 3.21) (65). Cần lưu ý phản ứng vẫn xảy ra khi không có mặt xúc tác, tuy nhiên với tốc độ chậm hơn nhiều, trong đó hiệu suất phản ứng đạt cao nhất khoảng 30% sau thời gian phản ứng 10h.

Một loại phản ứng khác sử dụng xúc tác muối kim loại được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước là phản ứng cộng hợp kiểu Michael. Tác giả Firouzabadi đã nghiên cứu sử dụng muối nhôm của dodecylsulfonate làm xúc tác Lewis acid cho các phản ứng cộng hợp Michael của các hợp chất indole và pyrrole, thực hiện trong dung môi là nước. Sản phẩm của phản ứng Michael là những hợp chất có hoạt tính sinh học, có nhiều ứng dụng quan trọng, và trước đó đã được tổng hợp thành công trong các dung môi hữu cơ thông thường. Xúc tác cho phản ứng được điều chế từ phản ứng giữa muối $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ hoặc AlCl_3 với sodium dodecyl sulfate. Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường với hàm lượng xúc tác khoảng 2 - 10 mol%. Sử dụng xúc tác này trong môi trường chứa nước, các phản ứng Michael của các hợp chất không bền với acid xảy ra tương đối tốt mà không hình thành các sản phẩm phụ polymer hóa như thường thấy ở các quá trình phản ứng thực hiện theo phương pháp truyền thống (bảng 3.22) (66).

Bảng 3.22 Phản ứng cộng hợp Michael của các hợp chất indole và pyrrole với xúc tác muối $\text{Al}(\text{SD})_3$ thực hiện trong môi trường chứa nước

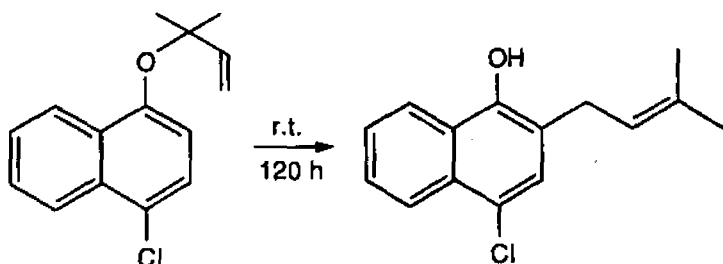


STT	Tác chất	Olefin	Sản phẩm	Thời gian (h)/ hiệu suất (%)
1				24/20
2	.			0,8/97
3				0,7/95
4				1,5/96
5				2/85
6				12/88
7				12/86
8				10/81

9				10/89
10				48/71
11				48/66
12				48/54

Bên cạnh các phản ứng có sử dụng xúc tác, một số phản ứng không cần sử dụng xúc tác cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong môi trường chứa nước. Hầu hết các trường hợp này, phản ứng thực hiện trong nước có tốc độ lớn hơn phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường. Tác giả Sharpless đã nghiên cứu thực hiện nhiều phản ứng khác nhau trong dung môi nước, ví dụ phản ứng chuyển vị Claisen của dẫn xuất allyldimethyl ether (bảng 3.23) (67). Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thường trong thời gian 120h, trong dung môi là nước, và trong các dung môi hữu cơ khác nhau nhằm so sánh hiệu quả của nước với các dung môi thông thường. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng thực hiện trong nước có tốc độ lớn hơn nhiều so với các dung môi như toluene, methanol, dimethylformamide, acetonitrile... Trong điều kiện như trên, phản ứng trong nước cho hiệu suất 100% trong khi phản ứng trong các dung môi khác cho hiệu suất thấp hơn 60%. Phản ứng trong điều kiện không dung môi cũng cho hiệu suất thấp hơn phản ứng trong nước. Điều này chứng tỏ nước đã có tác động đặc biệt lên quá trình phản ứng.

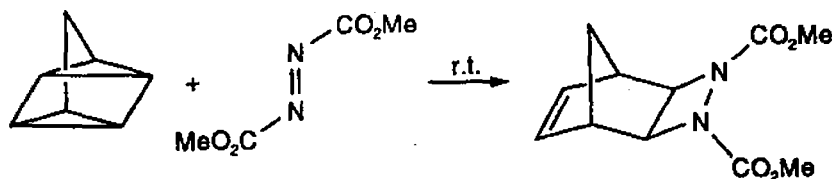
Bảng 3.23 Phản ứng chuyển vị Claisen thực hiện trong dung môi là nước hiệu quả hơn phản ứng trong các dung môi hữu cơ



Dung môi	Hiệu suất (%)
Toluene	16
CH ₃ CN	27
MeOH	56
DMF	21
Neat	73
H ₂ O	100

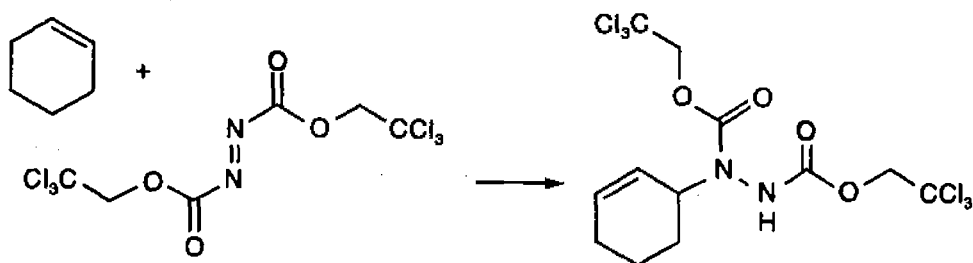
Tác giả Sharpless còn nghiên cứu thực hiện một số phản ứng khác trong dung môi là nước, ví dụ phản ứng đóng vòng $2\sigma + 2\sigma + 2\pi$ (bảng 3.24), phản ứng ene của cyclohexene và bis(trichloroethyl)azodicarboxylate (bảng 3.25), phản ứng mở vòng ái nhân của epoxide (bảng 3.26), phản ứng đóng vòng Diels-Alder (bảng 3.27). Trong tất cả các trường hợp được khảo sát, phản ứng xảy ra trong dung môi nước có tốc độ lớn hơn so với trường hợp phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường. Thời gian kết thúc phản ứng trong nước ngắn hơn rất nhiều so với thời gian phản ứng trong toluene, benzene, methanol, ethanol... Một số kết quả nghiên cứu cho thấy sự hình thành liên kết hydrogen trong môi trường chứa nước có thể có đóng góp đến việc tăng tốc độ cho phản ứng (68). Trong các trường hợp này, tác chất không tan trong nước, và hỗn hợp phản ứng nằm ở dạng huyền phù. Dưới tác dụng của quá trình khuấy trộn, tác chất hữu cơ được phân tán tốt trong pha nước và phản ứng cho dù ở dạng dị thể vẫn xảy ra dễ dàng (H.3.38) (3, 69).

Bảng 3.24 Phản ứng đóng vòng $2\sigma + 2\sigma + 2\pi$ thực hiện trong nước có tốc độ lớn hơn phản ứng trong các dung môi khác



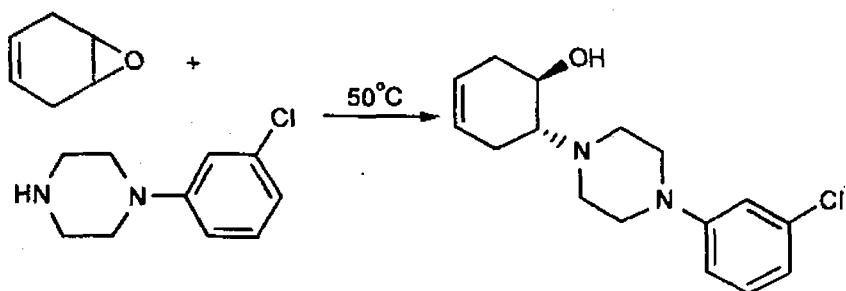
Dung môi	Nồng độ [M]	Thời gian để kết thúc
Toluene	2	> 120 h
EtOAc	2	> 120 h
CH ₃ CN	2	84h
CH ₂ Cl ₂	2	72 h
Dimethyl sulfoxide	2	36 h
MeOH	2	18 h
Neat	4,5	48 h
D ₂ O	4,5	45 min
C ₆ F ₁₄	4,5	36 h
H ₂ O	4,5	10 min

Bảng 3.25 Phản ứng ene của cyclohexene và bis(trichloroethyl)azodicarboxylate



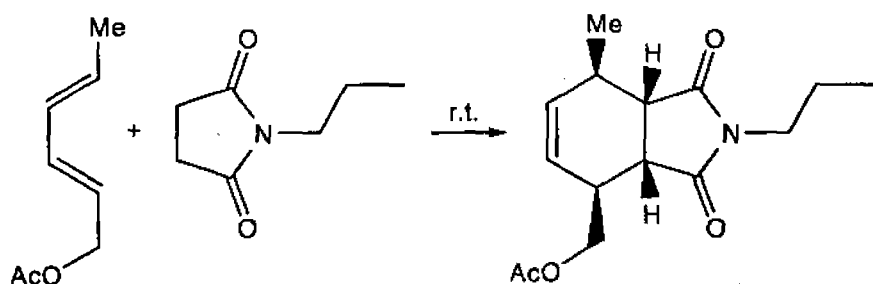
Dung môi	Nhiệt độ [°C]	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
Benzene	80	24	70
Neat	50	36	62
H ₂ O	50	8	91

Bảng 2.26 Phản ứng mở vòng ái nhân của epoxide thực hiện trong nước có tốc độ lớn hơn phản ứng trong các dung môi khác



Dung môi	Nồng độ [M]	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
Toluene	1	120	< 10
Neat	3.88	72	76
EtOH	1	60	89
H ₂ O	3,88	12	88

Bảng 2.27 Phản ứng Diels-Alder thực hiện trong nước có tốc độ lớn hơn phản ứng trong các dung môi khác



Dung môi	Nồng độ [M]	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
Toluene	1	144	79
CH ₃ CN	1	> 144	43
MeOH	1	48	82
Neat	3,7	10	82
H ₂ O	3,7	8	81



Hình 3.38 Hình ảnh phản ứng thực hiện trong nước của những tác chất không tan: Tác chất không tan nổi lên trên mặt nước (a), quá trình khuấy trộn giúp phân tán tác chất vào nước (b), và sản phẩm hình thành kết tủa ở dạng rắn (b)

Hiện tượng tốc độ phản ứng được tăng cường khi được thực hiện trong môi trường chứa nước được ứng dụng trong quá trình tổng hợp toàn phần (*total synthesis*) nhiều hợp chất hữu cơ có hoạt tính sinh học. Các quá trình có sử dụng xúc tác trong dung môi chứa nước đã được giới thiệu ở các phần trước. Ở đây giới thiệu thêm một số ví dụ không sử dụng xúc tác. Tác giả Wartmann đã nghiên cứu quá trình tổng hợp toàn phần gambogin trong các dung môi khác nhau (70). Quá trình này bao gồm một số giai đoạn, trong đó hai giai đoạn quan trọng nhất là giai đoạn các phản ứng Claisen / Diels-Alder kết hợp, và giai đoạn chuyển vị Claisen (H.3.39). Tác giả đã khảo sát các giai đoạn phản ứng này trong các dung môi hữu cơ khác nhau (bảng 3.28). Tất cả các trường hợp khảo sát, kết quả thực nghiệm cho thấy tốc độ các phản ứng này được tăng một cách đáng kể khi sử dụng hệ dung môi có chứa nước. Khi phản ứng thực hiện trong các dung môi không chứa nước, phản ứng hoặc không xảy ra hoặc xảy ra chậm. Trong cùng điều kiện, nếu sử dụng hệ dung môi chứa nước, các phản ứng đạt hiệu suất 100%, chứng tỏ nước có ảnh hưởng đáng kể lên quá trình phản ứng.

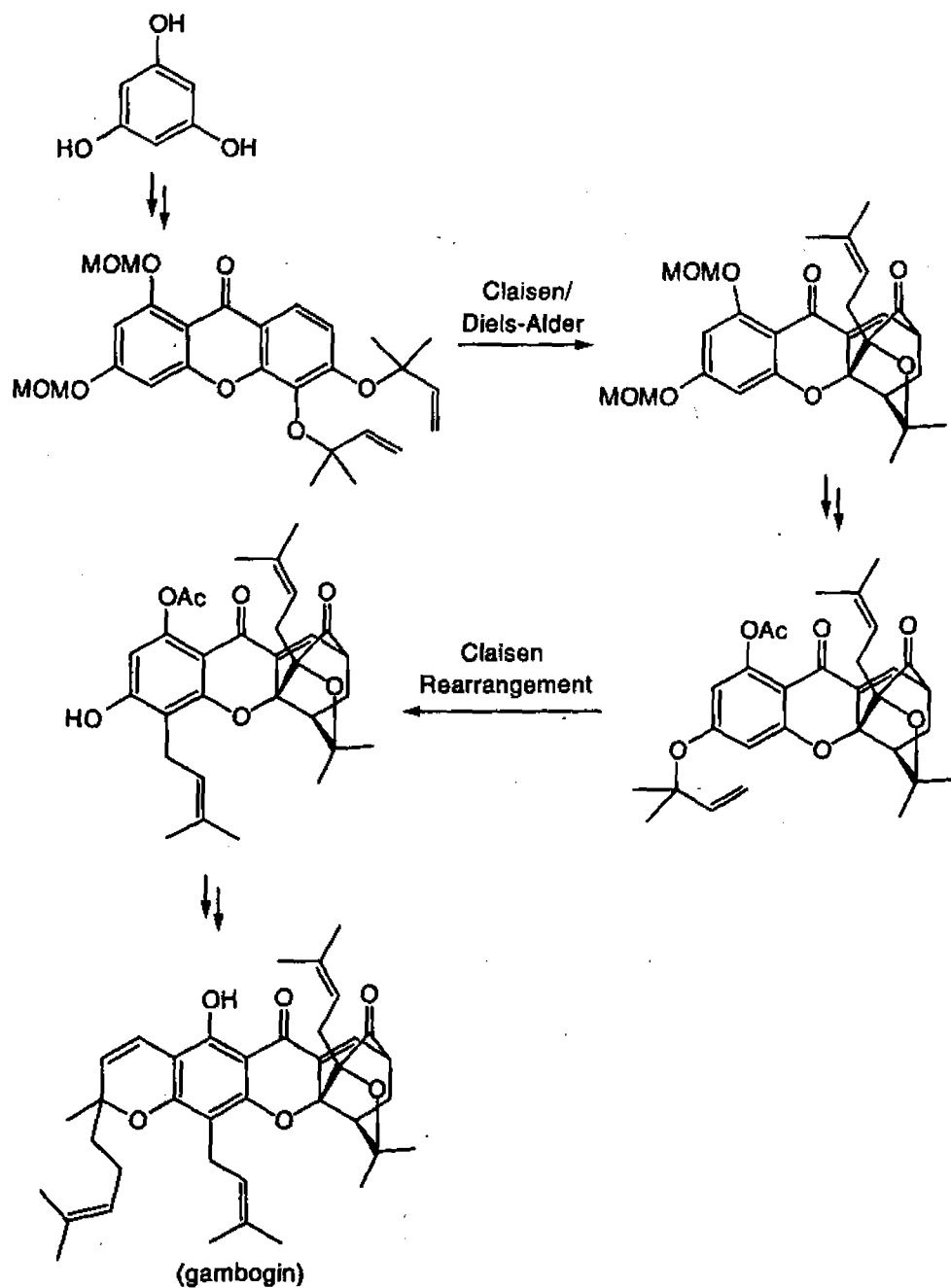
Bảng 3.28 Ảnh hưởng của dung môi lên chuỗi phản ứng Claisen / Diels-Alder (a) và chuyển vị Claisen (b) trong quá trình tổng hợp toàn phần hợp chất gambogin được mô tả ở hình 3.39

a)

Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (h)	Độ chuyển hóa (%)
MeOH	65	4	0
Trifluoroethanol	65	4	0
EtOH	65	4	0
MeOH/H ₂ O (1:1)	65	4	100
TFE/H ₂ O (1:1)	65	4	100
EtOH/H ₂ O (1:1)	65	4	100

b)

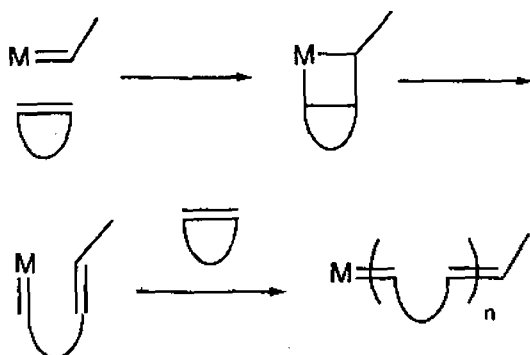
Dung môi	Nhiệt độ (°C)	Thời gian (h)	Độ chuyển hóa (%)
MeOH	50	4,5	50
Trifluoroethanol (TFE)	25	4	0
EtOH	25	4	0
MeOH/H ₂ O (1:1)	50	2,5	100
TFE/H ₂ O (1:1)	25	75	100
EtOH/H ₂ O (1:1)	25	72	100



Hình 3.39 Quy trình tổng hợp toàn phần (total synthesis) gambogin thực hiện trong môi trường chứa nước

3.4 CÁC PHẢN ỨNG POLYMER HÓA TRONG MÔI TRƯỜNG CHỨA NƯỚC

3.4.1 Phản ứng polymer hóa mở vòng metathesis (*ring opening metathesis polymerization – ROMP*)



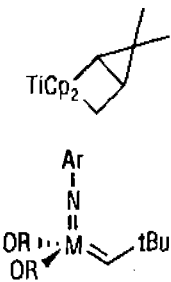
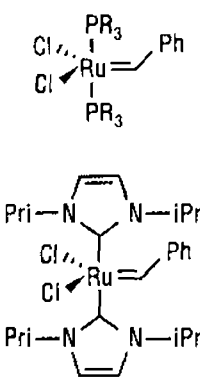
Hình 3.40 Cơ chế phản ứng tổng quát cho phản ứng ROMP

Phản ứng metathesis là phản ứng trao đổi olefin khi có mặt xúc tác kim loại chuyển tiếp, được phát hiện vào những năm cuối thập kỷ năm mươi của thế kỷ hai mươi. Phản ứng metathesis có nhiều dạng khác nhau, ví dụ phản ứng của hợp chất olefin mạch hở (*acyclic olefin metathesis*), phản ứng mở vòng (*ring opening metathesis*), phản ứng đóng vòng (*ring closing metathesis*), phản ứng của hợp chất diene mạch hở (*acyclic diene metathesis*). Phương pháp polymer hóa metathesis mở vòng (ROMP) đóng vai trò quan trọng trong công nghiệp sản xuất các loại polymer bất bão hòa có ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, ví dụ polynorbornene (PNBE), polycyclooctene, polyacetylene và các dẫn xuất của chúng. Cơ chế tổng quát của phản ứng ROMP được đề nghị vào những năm bảy mươi của thế kỷ 20. Trong đó, thành phần hoạt động được cho là phức của kim loại với alkylidene hoặc carbene. Cơ chế phản ứng bao gồm phản ứng cộng đóng vòng [2+2] giữa monomer và carbene để hình thành sản phẩm trung gian là metallacyclobutane. Sản phẩm trung gian này có thể chuyển hóa ngược thành alkylidene ban đầu, hoặc có thể mở vòng để hình thành dẫn xuất alkylidene liên kết với mạch polymer (H.3.40) (71).

Có nhiều loại xúc tác khác nhau đã được nghiên cứu sử dụng cho các phản ứng metathesis, một số ví dụ tiêu biểu được giới thiệu ở bảng 3.29 (72). Các kim loại sử dụng cho các hệ xúc tác này có thể kể đến molybdenum, tungsten, ruthenium là những kim loại được sử dụng thường xuyên nhất. Trong đó được chú ý nhất trong các công trình nghiên cứu ngày nay có thể kể đến các xúc tác ở loại 4, do tác giả Grubbs và các cộng sự tìm ra và phát triển. Giải Nobel Hóa học 2005 vừa qua cũng được trao cho các công trình liên

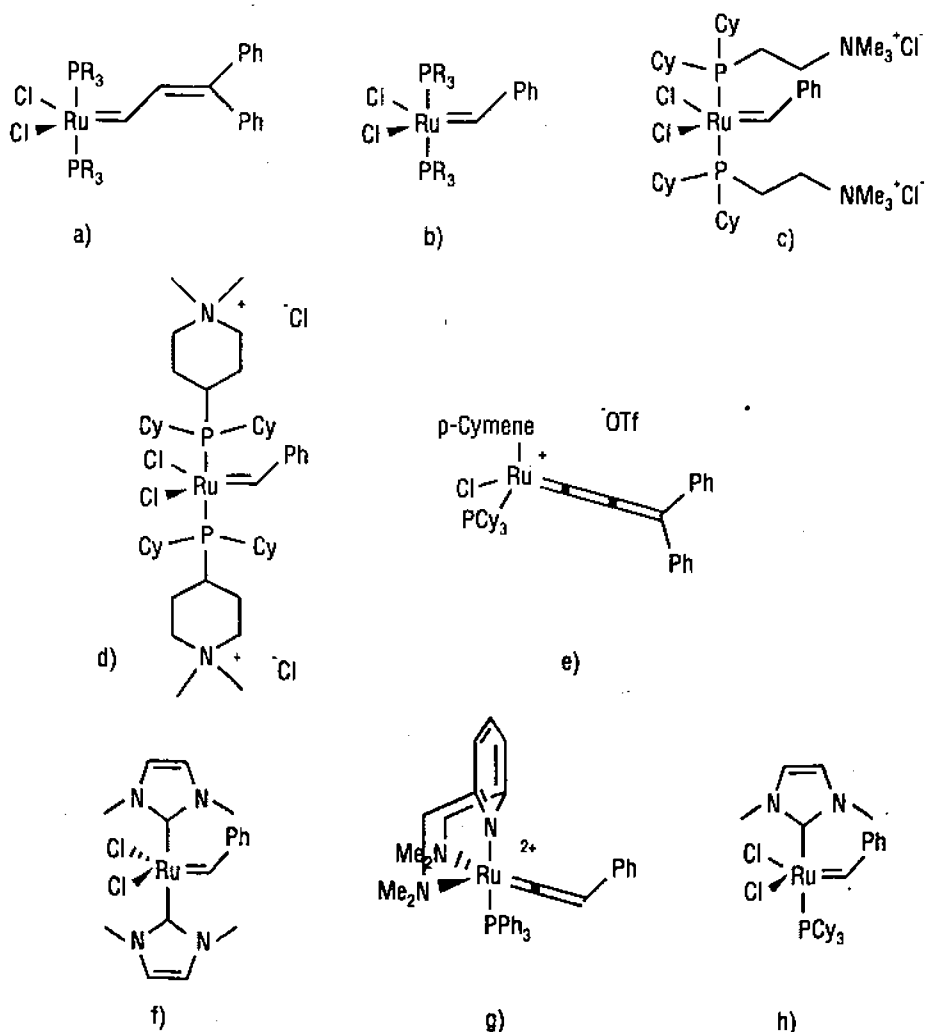
quan đến xúc tác cho phản ứng metathesis của tác giả Grubbs, tác giả Schrock và nhóm nghiên cứu của tác giả Chavin (73-75). Nhờ vào các công trình nghiên cứu của các tác giả này, nhiều loại xúc tác đã được sử dụng cho phản ứng polymer hóa ROMP, trong đó xúc tác có nhiều ưu điểm như bên với các nhóm chức khác nhau, được tổng hợp từ quy trình tương đối đơn giản, xúc tác có cấu trúc được xác định rõ ràng. Và cũng từ đó, phản ứng metathesis được phát triển rộng hơn và sâu hơn. Trước đây, các phản ứng này thường chỉ được nghiên cứu thực hiện trong các dung môi hữu cơ khan nước và trong môi trường khí trơ. Từ khi các xúc tác loại 4 này được điều chế và phát triển, rất nhiều xúc tác loại này có khả năng tan được trong nước đã được điều chế và sử dụng cho các phản ứng polymer hóa như thực hiện trong môi trường chứa nước. Phần này chỉ giới thiệu một số vấn đề liên quan đến các phản ứng ROMP sử dụng các xúc tác loại 4 được thực hiện trong môi trường chứa nước.

Bảng 3.29 Một số loại xúc tác cơ bản sử dụng cho phản ứng metathesis

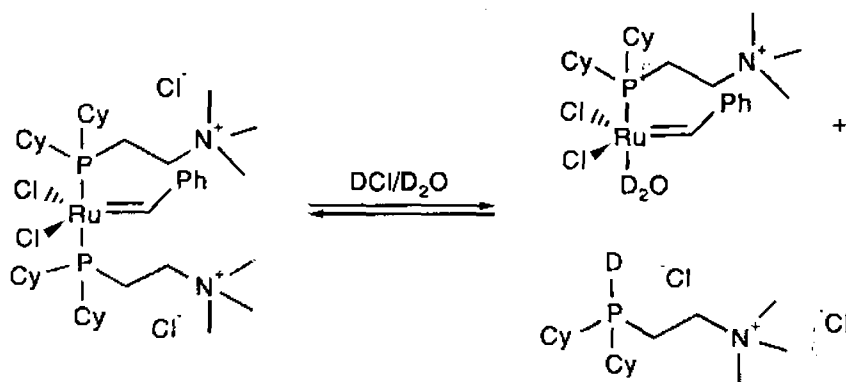
Class 1	Class 2	Class 3	Class 4
$\text{TiCl}_4\text{-LiAl}(\text{C}_7\text{H}_{15})_4$ $\text{WCl}_6\text{-SnMe}_4$ $\text{WCl}_6\text{-Et}_2\text{AlCl-EtOH}$ $\text{MoCl}_5\text{-EtAlCl}_2$ $\text{Re}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3\text{-SnMe}_4$	 $\text{M} = \text{Mo}, \text{W}$ $\text{Ar} = 2,6\text{-(iPr)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ $\text{R} = \text{CMe}(\text{CF}_3)_2$	$\text{RuCl}_3\text{-H}_2\text{O}$ $\text{IrCl}_3\text{-EtOH}$ $\text{Ru}(\text{H}_2\text{O})_6(\text{tos})_2$ $[(\text{COE})_2\text{IrCl}_2]_2$	

Sự ra đời của các xúc tác phức ruthenium trên cơ sở alkylidene (H.3.41) đã giúp cho lĩnh vực phản ứng metathesis của olefin được mở rộng và phát triển. Các xúc tác này được sử dụng không những cho phản ứng ROMP của các olefin mạch vòng, mà còn có thể sử dụng cho các phản ứng đóng vòng metathesis (RCM). Trong các xúc tác được giới thiệu ở hình 3.41, các xúc tác b, f, và g không tan trong nước, làm hạn chế khả năng ứng dụng cho các phản ứng thực hiện trong môi trường chứa nước. Các kết quả nghiên cứu cũng cho thấy các xúc tác a, và b vẫn ổn định và có hoạt tính trong dung môi hữu cơ khi có mặt nước. Các dẫn xuất tan được trong nước của xúc tác b là xúc tác c và d. Trong môi trường chứa nước, hoạt tính của các xúc tác c và d trong phản ứng metathesis phụ thuộc rất nhiều vào pH của

dung dịch. Ở pH acid mạnh, một trong những ligand phosphine bị phân ly ra khỏi phức ruthenium sau khi bị proton hóa (H.3.42). Vì vậy, hiệu ứng không gian xung quanh tâm ruthenium giảm xuống, cùng với ligand là nước dễ tách ra, làm cho phản ứng giữa monomer và thành phần hoạt động của xúc tác xảy ra nhanh hơn. Các kết quả nghiên cứu trước đây cũng cho thấy ở pH kiềm, xúc tác bị phân hủy nhanh. Xúc tác ổn định khi có mặt một lượng HCl theo tỷ lệ 1:1, nếu có mặt một lượng dư HCl xúc tác cũng dễ bị phân hủy. Một điểm cần lưu ý khác của các xúc tác này trong môi trường chứa nước, phức ruthenium alkylidene có khả năng tham gia phản ứng trao đổi với các ion halide tự do. Xúc tác giảm hoạt tính mạnh khi có mặt các ion bromide hoặc iodide tự do trong dung dịch (76-78).



Hình 3.41 Một số xúc tác phức ruthenium tiêu biểu loại 4 sử dụng cho phản ứng ROMP thực hiện trong môi trường chứa nước

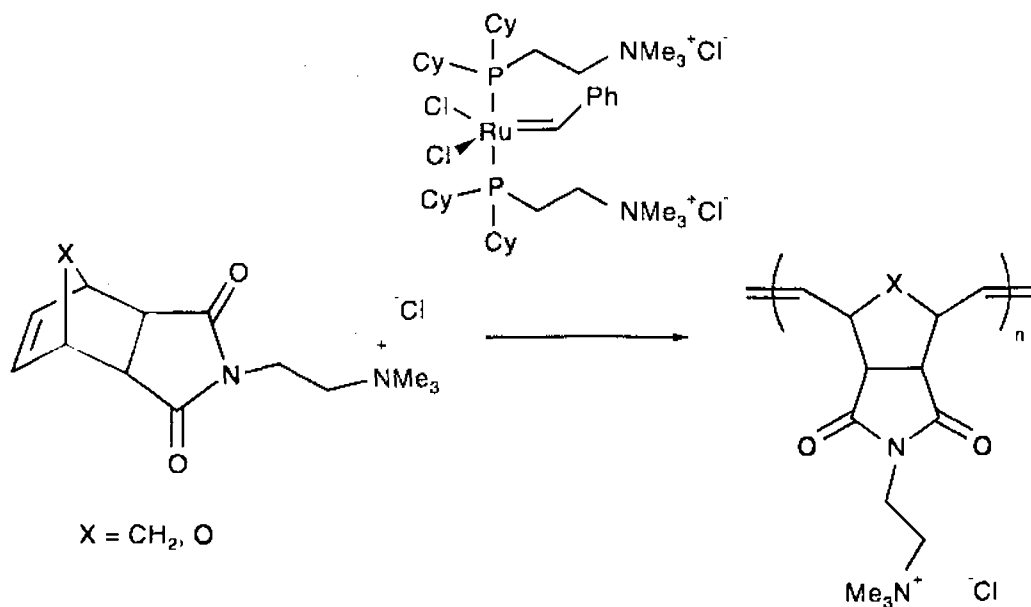


Hình 3.42 Sự biến đổi của xúc tác metathesis trong môi trường acid

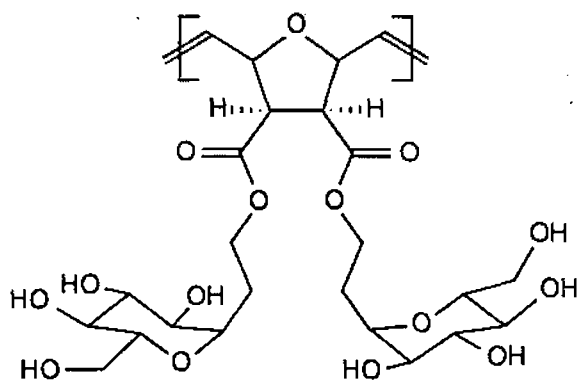
Các phản ứng ROMP sử dụng xúc tác nói trên có thể thực hiện trong môi trường chứa nước với các monomer hoặc tan được trong nước, hoặc không tan được trong nước. Yếu tố quyết định của việc lựa chọn các xúc tác loại 4 cho phản ứng polymer hóa trong dung môi chứa nước nằm ở đặc tính khơi mào (*initiation*) rất hiệu quả và đặc tính sống (*living*) của chúng. Nhóm nghiên cứu của tác giả Grubbs đã thực hiện thành công các phản ứng ROMP trong môi trường môi là nước (H.3.43) (79). Xúc tác được sử dụng trong nghiên cứu này là các xúc tác c và d ở hình 3.41 có khả năng tan được trong nước. Phản ứng được thực hiện trong nước với sự có mặt của HCl ở 45°C. Trong đó, các polymer đơn phân tán được hình thành với trọng lượng phân tử tăng một cách tuyến tính theo độ chuyển hóa của phản ứng, và phản ứng đạt độ chuyển hóa trên 95%. Các polymer khối cũng có thể được điều chế theo phương pháp này bằng cách thêm các loại monomer theo trật tự mong muốn. Do cả monomer, xúc tác và sản phẩm polymer mong muốn đều tan được trong nước, phản ứng ROMP thực hiện trong nước tận dụng được những ưu điểm của hệ đồng thể. Trong đó sự phân bố trọng lượng phân tử có thể được khống chế tốt nhất.

Các xúc tác ruthenium tan được trong nước này cũng có thể được sử dụng cho phản ứng polymer hóa các dẫn xuất đường của oxanonorborene tan được trong nước. Các sản phẩm polymer chứa các nhóm đường trong cấu trúc như vậy cũng đã được điều chế bằng phản ứng methathesis bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Kiessling, và đã được sử dụng trong việc nghiên cứu cố định protein (H.3.44) (80, 81). Các polymer tổng hợp chứa các nhóm carbohydrate như vậy được gọi là neoglycopolymer. So với các phương pháp tổng hợp polymer khác, phương pháp ROMP thực hiện trong nước có ưu điểm là monomer sử dụng có thể chứa nhóm chức như các nhóm carbohydrate chẳng hạn, và có thể khống chế được sự phân bố trọng lượng phân tử. Monomer chứa các nhóm carbohydrate có thể được sử dụng trực

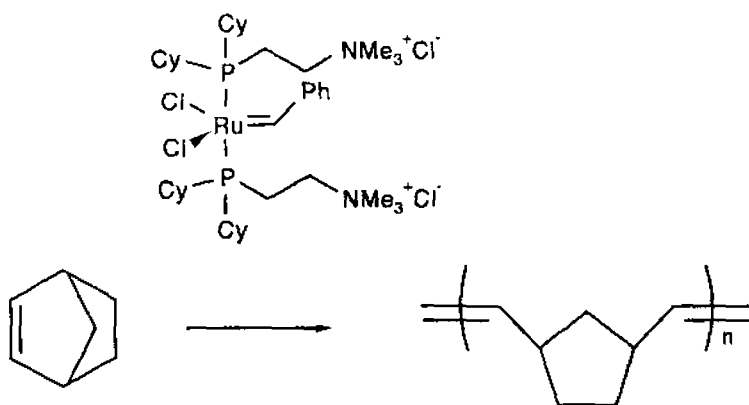
tiếp trong quá trình ROMP mà không cần phải bảo vệ các nhóm $-OH$ như ở các phương pháp polymer hóa khác. Do đó, giảm được lượng hóa chất cũng như có thể loại trừ được các vấn đề do việc bảo vệ nhóm chức và giải phóng nhóm chức (*protection – deprotection*) gây ra. Đó là một trong những ưu điểm nổi bật của quá trình, bên cạnh các ưu điểm do dung môi xanh là nước mang lại.



Hình 3.43 Phản ứng ROMP thực hiện trong môi trường chứa nước



Hình 3.44 Cấu trúc polymer chứa các nhóm đường tan trong nước được tổng hợp từ phản ứng ROMP thực hiện trong môi trường chứa nước

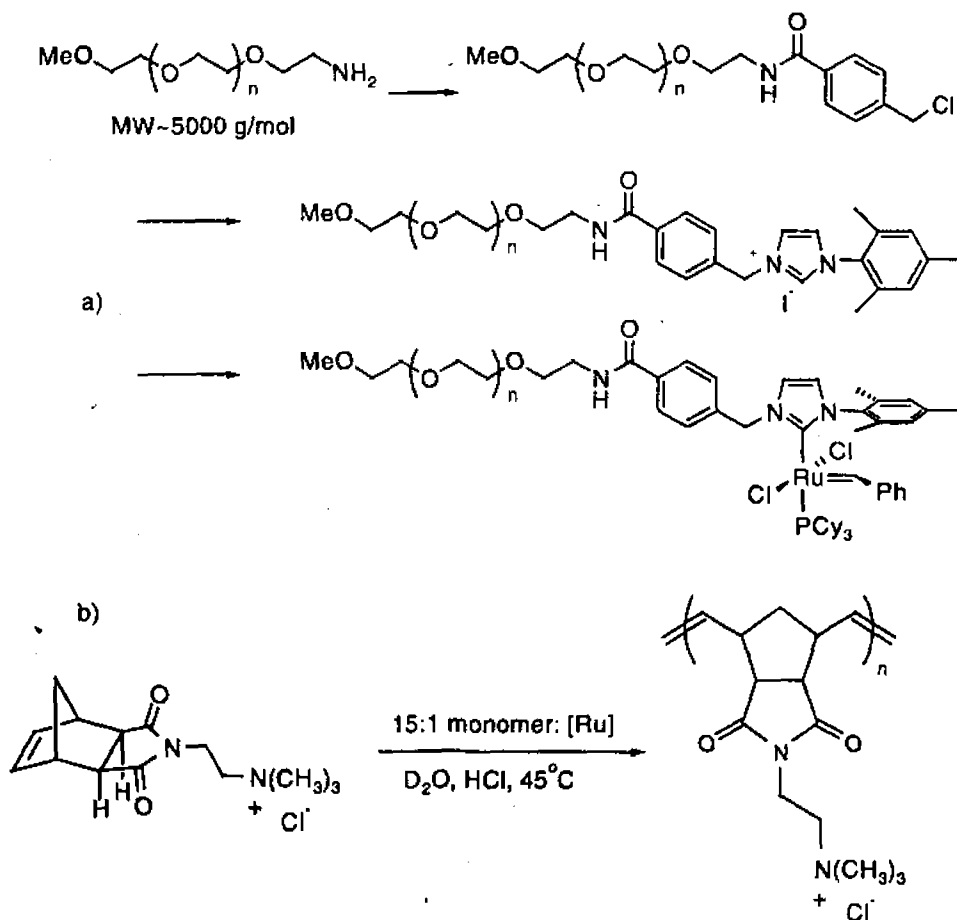


Hình 3.45 Phản ứng ROMP sử dụng xúc tác phức ruthenium tan trong nước với monomer và polymer không tan trong nước

Các phản ứng ROMP với monomer và sản phẩm polymer tan trong nước thường có nhiều điểm thuận lợi như đã nói trên. Bên cạnh đó, việc thực hiện phản ứng ROMP trong môi trường chứa nước với các monomer hoàn toàn không tan trong nước cũng đã được nghiên cứu thực hiện. Tác giả Novat đã nghiên cứu thực hiện phản ứng ROMP của norbornene không tan trong nước, sử dụng xúc tác có cấu trúc mô tả ở hình 3.41 (H.3.45) (82). Phản ứng polymer hóa được thực hiện trong nước với sự có mặt của sodium dodecylsulfate (SDS) và chất hoạt động bề mặt dowfax (đây là chất hoạt động bề mặt không ion trên cơ sở ethylene oxide và propylene oxide) làm chất phân tán. Trong điều kiện như vậy, các hạt polynorbornene với kích thước nano được hình thành. Khác với các quá trình polymer hóa theo cơ chế gốc tự do truyền thống, trong quá trình ROMP ở đây số lượng hạt polymer rắn hình thành tăng liên tục theo độ chuyển hóa. Từ đó, quá trình hình thành hình thành tâm phản ứng là liên tục. Sản phẩm polymer được hình thành ở đây ở dạng kết tụ của những hạt nhỏ có kích thước 50 – 100nm. Các hạt polymer này được ổn định nhờ tác dụng của các chất hoạt động bề mặt sử dụng trong quá trình.

Xúc tác ở hình 3.41 không tan trong nước cũng được sử dụng cho các quá trình trùng hợp nhũ tương, trong đó xúc tác trong một dung môi hữu cơ ổn định bằng chất hoạt động bề mặt sodium dodecylsulfate (SDS) được phân tán trong nước ở dạng giọt lỏng kích thước nano. Trong quá trình này, các giọt lỏng của hệ nhũ tương được ổn định dưới dạng keo (*colloid*) sau khi sử dụng thêm phụ gia kỵ nước như hexadecane, có thể với sự trợ giúp của sóng siêu âm. Bằng phương pháp này, các hạt nhũ tương hình thành sẽ có kích thước khoảng 100 – 400nm. Các giọt lỏng chứa xúc tác này được cho tiếp xúc với hỗn hợp monomer, nước và chất hoạt động bề mặt bổ sung. Phản ứng ROMP xảy ra trong các giọt lỏng, nhờ quá trình khuếch tán các

monomer xuyên qua pha nước, hoặc nhờ vào sự va chạm giữa monomer và các giọt xúc tác. Kết quả nghiên cứu cho thấy khi sử dụng quá trình này để tổng hợp polynorbornene, phản ứng ROMP đạt độ chuyển hóa cao trong khoảng thời gian ngắn. Tuy nhiên, sản phẩm latex có xu hướng kết tụ nhanh trong điều kiện này. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu còn cho thấy hiệu suất quá trình tăng cùng với lượng dung môi hữu cơ sử dụng để phân tán xúc tác cũng như tăng cùng với kích thước giọt xúc tác trong hệ nhũ tương (83).



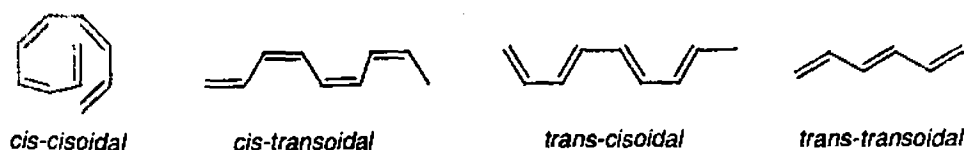
Hình 3.46 Điều chế xúc tác phức ruthenium carbene có tính ái nước (a) và phản ứng ROMP thực hiện trong môi trường chứa nước (b)

Tác giả Grubbs trong những năm gần đây cũng đã nghiên cứu thêm một số xúc tác phức để sử dụng cho phản ứng ROMP thực hiện trong môi trường chứa nước. Tác giả đã tổng hợp xúc tác trên cơ sở dẫn xuất *N*-heterocyclic carbene chứa ruthenium benzylidene, được gắn vào một chuỗi poly(ethylene glycol) (PEG) ái nước (H.3.46) (84). Phản ứng tổng hợp xúc tác gồm có ba giai đoạn chính: (i) phản ứng giữa chuỗi PEG chứa nhóm

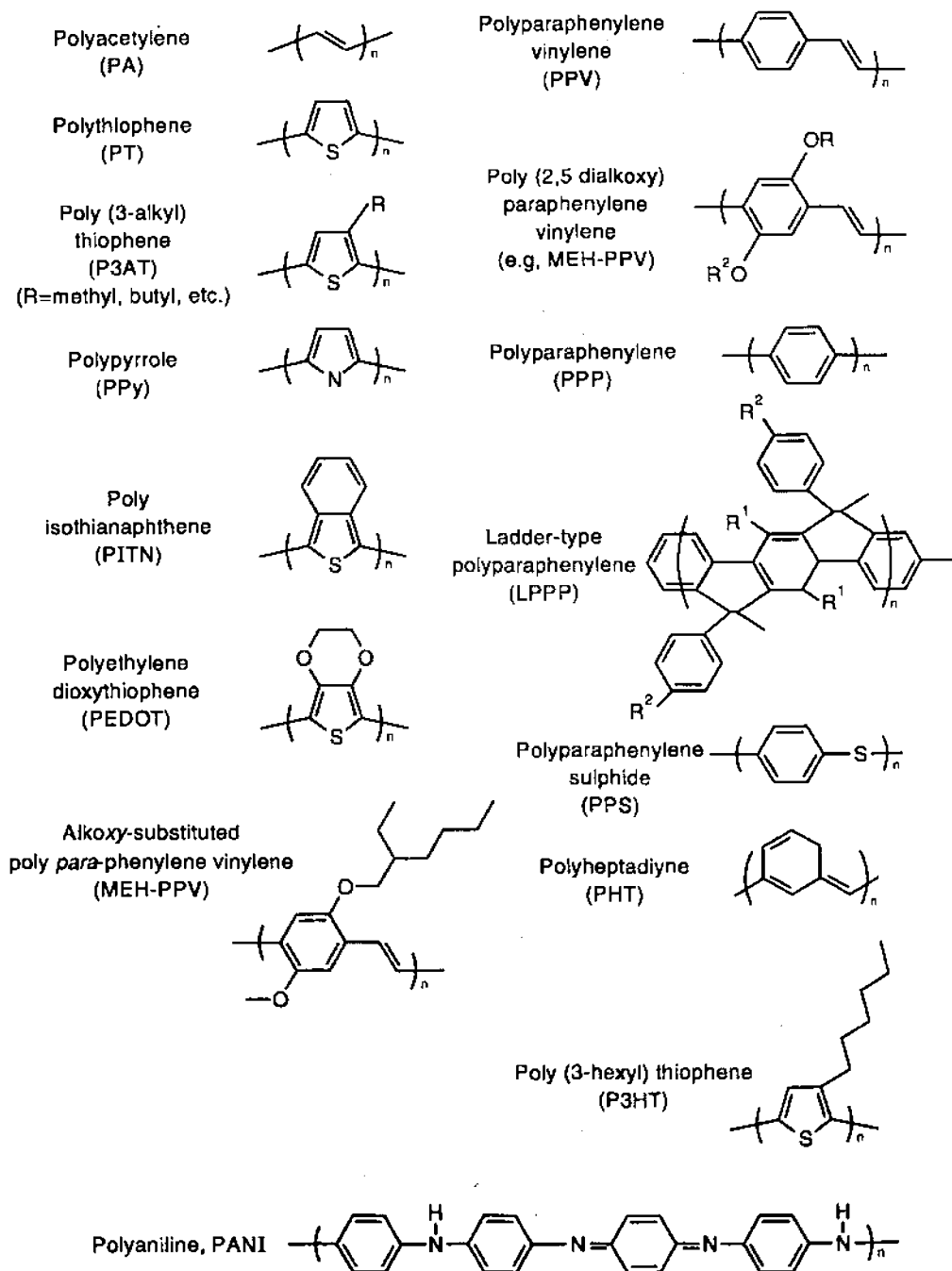
amino với 4-(chloromethyl)benzoyl chloride có mặt DMAP trong dichloromethane ở 25°C trong thời gian 4h, (ii) phản ứng của sản phẩm chứa nhóm methylene chloride với mesityl imidazole với sự có mặt của NaI trong acetone ở nhiệt độ 60°C trong thời gian phản ứng 14h, và (iii) phản ứng tạo phức ruthenium. Xúc tác vừa điều chế được sử dụng cho phản ứng ROMP thực hiện trong dung môi D₂O ở nhiệt độ 45°C trong thời gian 24h. Trong điều kiện này, phản ứng đạt độ chuyển hóa 73%. Tuy nhiên, khi tăng thời gian phản ứng thêm 12h nữa trong cùng điều kiện, độ chuyển hóa phản ứng không tăng. Tuy nhiên, cũng như những nghiên cứu trước đó, khi có mặt HCl, phản ứng cho độ chuyển hóa 95% chỉ trong thời gian 15 phút. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy hoạt tính của xúc tác có chứa chuỗi PEG ái nước cao hơn nhiều lần so với trường hợp xúc tác phức ruthenium không chứa phần ái nước trong cấu trúc. Điều đó chứng tỏ trong môi trường chứa nước, xúc tác ái nước sẽ hoạt động tốt hơn.

3.4.2 Phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne

Hai mươi lăm năm sau khi công trình đầu tiên về phản ứng polymer hóa xúc tác acetylene của các tác giả Shirikawa, McDiarmid và Heeger được công bố, giải Nobel Hóa học đã được trao tặng cho các nhà nghiên cứu này vì những đóng góp của họ trong lĩnh vực nghiên cứu polymer dẫn điện (*conducting polymer*) (85-87). Giải thưởng này đã thêm một lần nữa khẳng định tầm quan trọng của lĩnh vực nghiên cứu này, và từ đó thu hút thêm sự quan tâm của nhiều nhóm nghiên cứu khác. Trong thực tế, các polymer dẫn điện hứa hẹn nhiều ứng dụng trong các lĩnh vực khác nhau, ví dụ các loại pin chuyên dụng, các loại điện cực chuyên dụng... Từ đó, rất nhiều hệ xúc tác khác nhau được nghiên cứu để sử dụng cho các quá trình tổng hợp polymer dẫn điện trên cơ sở polyacetylene, cũng như nhiều monomer trên cơ sở acetylene khác nhau cũng đã được sử dụng. Với cùng một loại monomer trên cơ sở acetylene, có thể tổng hợp được các loại polymer có cấu trúc hình học khác nhau. Ví dụ với monomer đơn giản nhất là acetylene, sản phẩm polymer có thể tồn tại ở bốn dạng đồng phân hình học khác nhau ở trạng thái cân bằng với nhau (H.3.47). Bằng cách thay đổi cấu trúc của xúc tác cũng như bản chất của monomer, có thể thay đổi tính chất của polymer theo yêu cầu. Ví dụ có thể thay đổi tính chất từ tính, độ dẫn điện, độ bền nhiệt, độ bền với các tác nhân oxy hóa (83, 88).



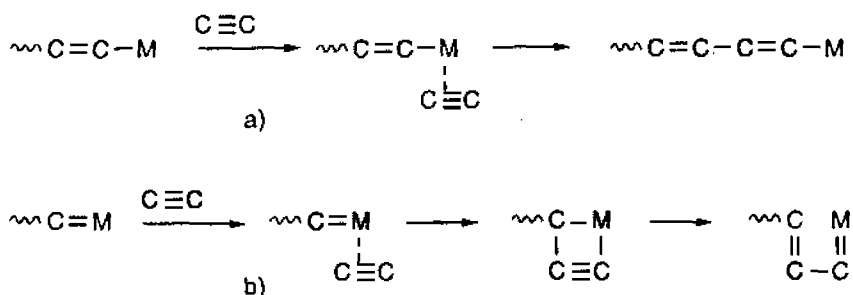
Hình 3.47 Các đồng phân hình học của polyacetylene



Hình 3.48 Một số polymer có khả năng dẫn điện

Các nghiên cứu mở đầu của lĩnh vực này chủ yếu thực hiện phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne trong các dung môi hữu cơ. Phản ứng này

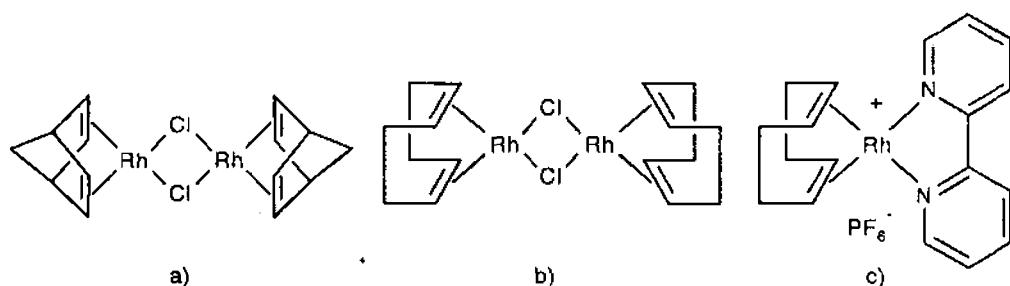
có thể được thực hiện với sự có mặt của nhiều xúc tác khác nhau trên cơ sở kim loại chuyển tiếp. Tùy thuộc vào bản chất của xúc tác, có hai cơ chế phản ứng được dự đoán với hai sản phẩm trung gian khác nhau: phản ứng thông qua sản phẩm trung gian là phức alkyl kim loại, hoặc thông qua sản phẩm trung gian là phức carbene kim loại (H.3.49). Khi phản ứng xảy ra thông qua phức alkyl kim loại, phản ứng sẽ kèm theo giai đoạn cộng hợp alkyne vào liên kết carbon-kim loại (H.3.49a). Trong khi đó, cơ chế phản ứng đi qua phức carbene kim loại gần như tương tự với trường hợp phản ứng metathesis (H.3.49b). Với cơ chế phản ứng đi qua những sản phẩm trung gian như vậy, việc sử dụng nước làm dung môi cho các phản ứng này gặp một số vấn đề liên quan đến độ bền của xúc tác trong nước, bên cạnh vấn đề khả năng hòa tan hoặc phân tán của xúc tác, monomer và sản phẩm polymer trong nước. Các kết quả nghiên cứu trước đó cho thấy phức carbene của kim loại nhóm V và nhóm VI không bền trong nước. Cho đến ngày nay, phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne trong môi trường chứa nước chủ yếu chỉ sử dụng xúc tác phức của kim loại rhodium và iridium (83, 88).



Hình 3.49 Cơ chế phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne

Một trong những công trình nghiên cứu tiêu biểu mở đầu cho việc thực hiện phản ứng polymer hóa hợp chất alkyne trong môi trường chứa nước được thực hiện bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Blum. Trong đó, các xúc tác rhodium gồm có $\text{RhCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $\text{RhCl}(\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4-3-\text{SO}_3\text{Na})_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, $(\text{COD})\text{RhCl}(\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4-3-\text{SO}_3\text{Na}) \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[(\text{COD})\text{Rh}(\mu-\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4-3-\text{SO}_2\text{O})]_2$, $[(\text{CO})\text{Rh}(\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4-3-\text{CO}_2\text{H})(\mu-\text{SPh})]_2$, và $[\text{Rh}_3\text{O}(\text{OAc})_6 \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]\text{OAc}$ đã được sử dụng cho phản ứng oligomer hóa và polymer hóa các hợp chất alkyne đầu mạch trong điều kiện đồng thể hoặc hai pha (*biphasic*) với các hệ dung môi chứa nước. Alkyne đầu mạch sử dụng trong nghiên cứu này là propynoic acid và phenylacetylene. Đối với phản ứng trimer hóa đồng vòng (*cyclotrimerization*) propynoic acid, hai sản phẩm acid thơm được hình thành, gồm có trimellitic ($1,2,4-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_3$) và trimesic ($1,3,5-\text{C}_6\text{H}_3(\text{COOH})_3$), là sản phẩm hình thành do liên kết đầu – đầu (*head to head*) và đầu – đuôi (*head to tail*). Trong các điều kiện này, không thấy sự hình

thành polymer mạch thẳng từ propynoic acid. Để so sánh ảnh hưởng của dung môi, tác giả còn thực hiện phản ứng trong nước nguyên chất và trong dung môi là tetrahydrofuran (THF). Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu suất thu sản phẩm trimer vòng trong hệ dung môi chứa nước cao hơn so với phản ứng trong THF. Điều này chứng tỏ xúc tác phức rhodium có hoạt tính ổn định trong môi trường chứa nước. Đối với phản ứng polymer hóa từ monomer là phenylacetylene không tan trong nước, xúc tác $(\text{COD})\text{RhCl}(\text{Ph}_2\text{PC}_6\text{H}_4-3-\text{SO}_3\text{Na})\cdot\text{H}_2\text{O}$ cho hiệu quả nhất trong sáu loại xúc tác được khảo sát. Trong đó, hoạt tính của xúc tác trong hệ hai pha toluene / nước (tỷ lệ 5:1) cao gấp khoảng 8 lần so với phản ứng thực hiện trong THF. Nguyên nhân của việc hoạt tính xúc tác được tăng cường khi có mặt nước vẫn chưa được giải thích rõ ràng (89, 90).



Hình 3.50 Một số xúc tác phức sử dụng cho phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne thực hiện trong môi trường chứa nước

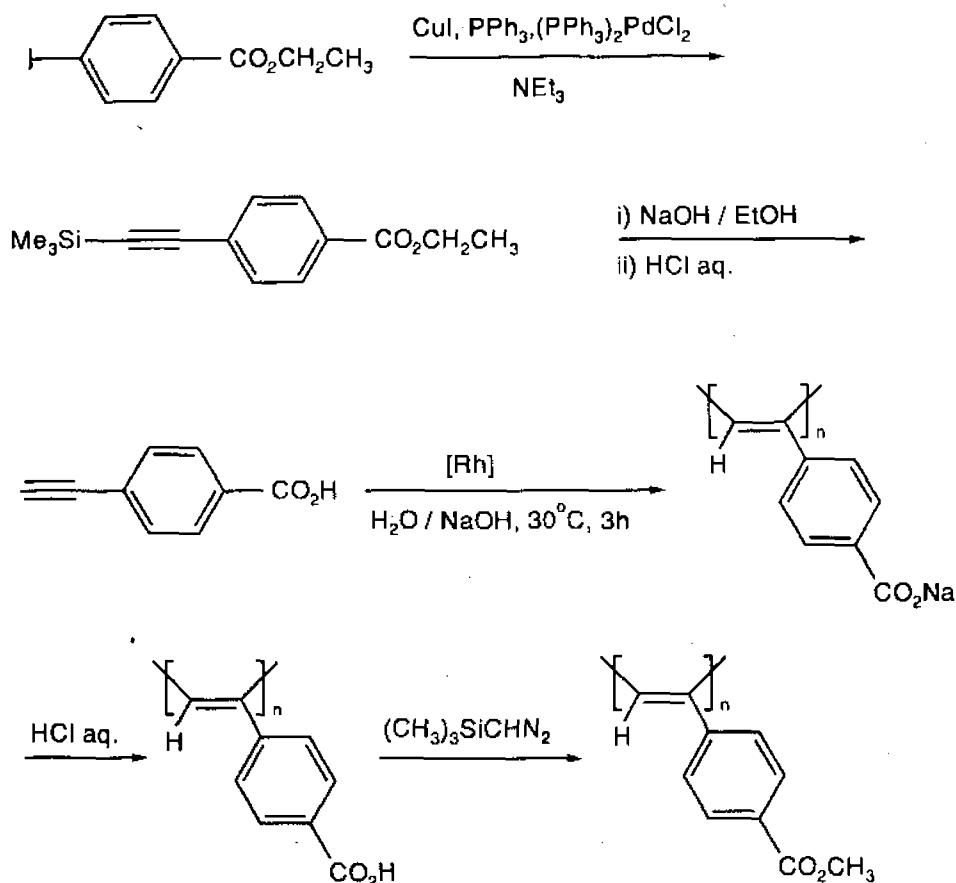
Tiếp theo đó, tác giả Tang đã nghiên cứu thực hiện phản ứng polymer hóa phenylacetylene và các dẫn xuất thế của nó ở vị trí *para* trong môi trường chứa nước (91). Xúc tác được sử dụng trong nghiên cứu này hầu hết ở dạng không tan trong nước. Trong trường hợp xúc tác được sử dụng là $[\text{Rh}(\text{nbd})\text{Cl}]_2$ (nbd: *norbornadiene*) (H.3.50 a), kết quả nghiên cứu cho thấy bản chất của dung môi có ảnh hưởng đáng kể lên hiệu suất hình thành sản phẩm polyphenylacetylene. Phản ứng thực hiện trong dung môi toluene hầu như không hình thành sản phẩm polymer mong muốn. Thay toluene bằng tetrahydrofuran (THF) sẽ thu được hiệu suất 16% sau thời gian phản ứng 1h, trong khi đó phản ứng thực hiện trong dung môi là nước cho hiệu suất 58% sau thời gian phản ứng 30 phút. Trọng lượng phân tử của polymer cũng lớn nhất đối với trường hợp dung môi là nước. Đối với trường hợp phản ứng polymer hóa (*p*-methylphenyl)acetylene, ảnh hưởng của dung môi sử dụng cho phản ứng lên hiệu suất hình thành sản phẩm polymer càng lớn hơn. Nguyên nhân của điều này cũng chưa được giải thích rõ ràng do cả monomer lẫn xúc tác sử dụng đều không tan trong môi trường phản ứng. Khi sử dụng xúc tác cho phản ứng là $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (H.3.50b), ảnh hưởng của

dung môi lên hiệu suất hình thành polymer cũng như trọng lượng phân tử polymer cũng tương tự. Cấu trúc của polymer có tính lập thể rõ ràng và đồng nhất với 94% đồng phân *cis*-polymer. Xúc tác phức rhodium ở dạng cation (H.3.50c) cũng cho sản phẩm *cis*-polymer là chủ yếu.

Bên cạnh đó, phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne còn có thể được thực hiện trong môi trường chứa nước với các xúc tác không tan trong nước có cấu trúc $[RhCl(cod)(L)]$. Trong đó *L* là những hệ ligand trên cơ sở nitrogen, ví dụ NH_3 , *tert*-butylamine, piperidine, *N*-methylimidazole. Sử dụng các xúc tác này, sản phẩm polymer thu được có trọng lượng phân tử vào khoảng 7 – 23 kg/mol, với độ phân tán PDI khoảng 2, và trên 85% là sản phẩm polymer dạng *cis*. Từ đó, hai dẫn xuất tan của các xúc tác này đã được điều chế để có thể phát huy được tác dụng cho phản ứng trong môi trường chứa nước: $[Rh(cod)(tos)(H_2O)]$ và $[Rh(nbd)(tos)(H_2O)]$ (*tos*: *tosylate*). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy hệ dung môi chứa nước là dung môi tốt nhất cho phản ứng polymer hóa phenylacetylene sử dụng các xúc tác này, so với các dung môi như toluene, THF, hoặc ngay cả dung môi là monomer nguyên chất. Tuy nhiên, nghiên cứu cũng chưa giải thích cơ chế tác dụng của nước trong phản ứng, và cũng chưa giải thích thành phần có hoạt tính sẽ nằm chủ yếu ở pha nước hay pha hữu cơ. Cũng như những xúc tác khác, sản phẩm polymer chủ yếu ở đây vẫn là đồng phân dạng *cis*, đạt độ chọn lọc trên 90% cho trường hợp sử dụng xúc tác $[Rh(cod)(tos)(H_2O)]$ và gần 100% cho trường hợp sử dụng xúc tác $[Rh(nbd)(tos)(H_2O)]$. Một điểm thuận lợi của các xúc tác này là bền trong nước và không khí, do đó quá trình polymer không cần phải thực hiện trong điều kiện khí trơ như trước đây (91).

Cũng nghiên cứu về phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne thực hiện trong môi trường chứa nước, tác giả Joo đã phát triển một hệ xúc tác phức rhodium tan trong nước, $[RhCl(CO)(tppts)_2]$, sử dụng trong phản ứng polymer hóa các alkyne đầu mạch gồm có phenylacetylene và (4-methyl)phenylacetylene. Sử dụng xúc tác này, phản ứng hình thành chọn lọc sản phẩm polymer ở dạng *cis* ở nhiệt độ thường trong hệ dung môi đồng thể gồm methanol và nước, hoặc hệ dung môi hai pha gồm nước và chloroform. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng polymer hóa trong hệ dung môi methanol và nước có tốc độ lớn hơn trường hợp hệ hai pha nước và chloroform. Nguyên nhân của điều này được tác giả giải thích do methanol đã làm tăng cường sự tiếp xúc giữa xúc tác và monomer. Xúc tác phức iridium với hệ ligand tương tự, $[IrCl(CO)(tppts)_2]$, chỉ có hoạt tính trong phản ứng polymer hóa phenylacetylene ở nhiệt độ cao trong hệ dung môi chứa nước, và hình thành sản phẩm polymer chủ yếu ở dạng *trans*. Bên cạnh sản phẩm polymer, phản ứng còn hình thành một lượng sản phẩm phụ acetophenone do phản ứng thủy phân phenylacetylene trong điều kiện ở

hiệt độ cao. Đây là ví dụ duy nhất về phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne với xúc tác phức iridium thực hiện trong môi trường chứa nước cho đến thời điểm đó (92).



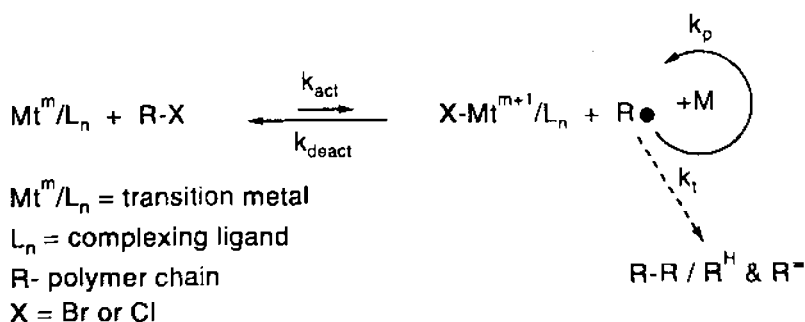
Hình 3.51 Phản ứng polymer hóa dẫn xuất alkyne chứa nhóm $-\text{COOH}$ thực hiện trong môi trường chứa nước

Hầu hết các công trình nghiên cứu về phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne trong môi trường chứa nước đều tập trung vào phản ứng của phenylacetylene và dẫn xuất (*p*-methyl)phenylacetylene. Một số nghiên cứu về phản ứng polymer hóa các dẫn xuất alkyne mạch hở $\text{HC}\equiv\text{CR}$ (R là C_6H_{13} , $(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, $(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$) và $\text{HOOC}\equiv\text{CCOOH}$ sử dụng xúc tác $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{tos})(\text{H}_2\text{O})]$ trong dung môi nước cho thấy phản ứng polymer không xảy ra trong điều kiện này. Tuy nhiên, tác giả Yashima đã thực hiện thành công phản ứng polymer hóa dẫn xuất alkyne chứa nhóm $-\text{COOH}$ là (4-carboxyphenyl)acetylene và propynoic acid trong dung môi chứa nước

(H.3.51) (93, 94). Phản ứng polymer hóa được thực hiện trong dung dịch NaOH ở 30°C trong thời gian phản ứng 3h. Sau khi phản ứng kết thúc, sản phẩm polymer được kết tủa trong một lượng lớn ethanol. Sản phẩm polymer có trọng lượng phân tử vào khoảng 29 - 160 kg/mol, với độ phân tán trọng lượng phân tử vào khoảng 2. Cũng như hầu hết các trường hợp khác, sản phẩm polymer chủ yếu ở dạng đồng phân *cis*. Có thể sử dụng các base khác nhau cho phản ứng này như NaOH, LiOH, RbOH, CsOH, và cả Et₂NH mà không ảnh hưởng đáng kể đến hiệu suất phản ứng với hiệu suất đạt được trên 85% trong các trường hợp. Phản ứng polymer hóa propynoic acid cũng xảy ra trong điều kiện tương tự, tuy nhiên với tốc độ chậm hơn khoảng hơn 10 lần.

3.4.3 Phản ứng polymer hóa gốc tự do ATRP

Sự phát hiện ra các phản ứng polymer hóa theo cơ chế gốc tự do không chế được (*controlled*) hoặc còn gọi là gốc tự do sống (*living*) đã thu hút một cách mạnh mẽ các nhà nghiên cứu của lĩnh vực này trong hơn một thập kỷ vừa qua. Từ các phản ứng này, có thể tổng hợp được nhiều loại vật liệu polymer có cấu trúc có thể không chế được, ví dụ các polymer khối ở dạng di- hay triblock, các polymer ở dạng sao (*star*)... Trước đó, để tổng hợp các vật liệu này, người ta thường sử dụng phản ứng polymer hóa theo cơ chế anionic. Phản ứng này thường phải được thực hiện ở nhiệt độ thấp (-80°C), đòi hỏi tác chất phải được tinh chế nghiêm ngặt, và phải loại bỏ hoàn toàn hơi ẩm hoặc không khí ra khỏi hệ phản ứng. Với sự phát triển của lĩnh vực polymer hóa, ngày nay điều kiện thực hiện phản ứng để tổng hợp các vật liệu này sẽ bớt nghiêm ngặt hơn. Các phản ứng polymer hóa không chế như vậy thường được phân loại thành ba nhóm chính: (i) phản ứng polymer hóa thuộc nhóm ATRP (*atom transfer radical polymerization*), (ii) phản ứng polymer hóa thuộc nhóm RAFT (*reversible-addition-fragmentation-transfer*), và phản ứng polymer hóa loại SFRP (*stable-free radical polymerization*). Theo định hướng phát triển của hóa học xanh, các nhà hóa học đã và đang tập trung nghiên cứu thực hiện các phản ứng này trong các hệ dung môi chứa nước. Tuy nhiên hướng nghiên cứu này cũng không phải là một vấn đề đơn giản do sự không chế của quá trình truyền khối và độ ổn định của hệ xúc tác trong nước, cũng như do việc điều khiển trọng lượng phân tử polymer trong môi trường chứa nước gặp nhiều khó khăn. Những nghiên cứu đầu tiên về lĩnh vực này đã gặp rất nhiều vấn đề, tuy nhiên sau đó đã có nhiều thành công đáng kể (95). Trong đó, số lượng công trình nghiên cứu về phản ứng ATRP tăng một cách hết sức nhanh chóng trong những năm vừa qua. Trong phần này chỉ tập trung giới thiệu phản ứng polymer hóa ATRP thực hiện trong môi trường chứa nước.



Hình 3.52 Cơ chế tổng quát của phản ứng polymer hóa ATRP thông thường

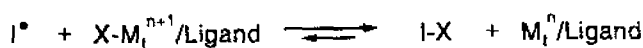
Khác với các phản ứng polymer hóa được giới thiệu ở các phần trước, trong phản ứng ATRP không có sự hình thành các sản phẩm trung gian chứa liên kết giữa kim loại sử dụng làm xúc tác với các monomer. Hệ xúc tác kim loại được sử dụng cho phản ứng ATRP thường là muối CuBr kết hợp với các ligand thích hợp. Xúc tác phản ứng với chất khơi mào hoặc chuỗi polymer chứa nhóm halogen đầu mạch để hình thành một gốc tự do và xúc tác ở trạng thái oxy hóa cao hơn (CuX_2) (H.3.52). Cần lưu ý tốc độ của phản ứng ATRP phụ thuộc vào tỷ lệ chất hoạt hóa / chất phản hoạt hóa, tức là tỷ lệ $[\text{Cu(I)}] / [\text{Cu(II)}]$, chứ không phụ thuộc vào nồng độ tuyệt đối của kim loại sử dụng (95). Hệ ligand đóng vai trò quyết định đối với hoạt tính của xúc tác đối với các monomer cũng như sẽ có ảnh hưởng đáng kể lên tính chất liên quan đến độ tan trong môi trường phản ứng. Một vấn đề quan trọng cần quan tâm khác là khi phản ứng kết thúc, có thể xảy ra sự tách hydrogen từ dung môi hay monomer, xảy ra phản ứng với các monomer chứa hydrogen linh động, hoặc phản ứng với chất hoạt động bề mặt sử dụng trong các hệ phản ứng nhũ tương. Trong những năm vừa qua, các nghiên cứu về phản ứng ATRP trong môi trường chứa nước đã có những thành công vượt bậc. Với các hệ xúc tác và khơi mào mới, có thể tổng hợp được các polymer có trọng lượng phân tử khoảng một triệu với độ phân tán PDI thấp (96).

Các công trình nghiên cứu mở đầu về việc thực hiện phản ứng ATRP trong môi trường chứa nước thường sử dụng xúc tác muối CuBr kết hợp với ligand họ bipyridine. Hệ xúc tác này hoạt động khá tốt cho phản ứng ATRP thực hiện trong dung môi khan nước và trong bầu khí quyển khí trơ. Tuy nhiên khi chuyển sang thực hiện phản ứng trong môi trường chứa nước, hệ xúc tác này hoạt động không còn hiệu quả do muối CuBr không bền trong điều kiện này. Để cải tiến hiệu quả cho quá trình polymer hóa trong môi trường chứa nước, phản ứng ATRP đảo (*reverse ATRP*) đã được quan tâm nghiên cứu, đặt biệt bởi nhóm nghiên cứu của tác giả Matyjaszewski. Trong đó, muối CuX_2 bền hơn trong điều kiện phản ứng đã được sử dụng cho hệ

xúc tác. Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của một chất khơi mào gốc tự do thông thường, ví dụ AIBN. Sau khi gốc tự do được hình thành, nó có thể phản ứng với muối CuX_2 hoặc với monomer để hình thành muối CuX hoặc các gốc tự do của chuỗi polymer. Tiếp theo là giai đoạn tương tự như trường hợp phản ứng ATRP thông thường (H.3.53a). Bên cạnh đó, hệ ligand họ bipyridine cũng được cải tiến theo hướng tăng tính kỵ nước bằng cách gắn thêm các nhóm kỵ nước, ví dụ 4,4'-di(5-nonyl)-2,2'-bipyridine (dNpdy). Nhờ vậy, khi thực hiện phản ứng trong môi trường chứa nước, thời gian lưu của xúc tác trong các hạt nhũ monomer được tăng lên, và việc phân bố xúc tác vào pha nước giảm xuống. Do đó, sự tiếp xúc giữa monomer và hệ xúc tác trở nên hiệu quả hơn. Một số hệ ligand kỵ nước khác cũng đã được nghiên cứu sử dụng cho phản ứng này, ví dụ các hệ ligand EHA₆-TREN, BPMODA (H.3.53b) (97). Một yêu cầu khác cho phản ứng ATRP đảo trong môi trường chứa nước là phải kết hợp với muối CuX_2 và CuX hình thành những dạng phức tan được trong pha monomer. Tuy nhiên ngay cả trong trường hợp đó, vẫn không loại trừ hoàn toàn hiện tượng phân tán một phần phức xúc tác vào pha nước. Bên cạnh đó, việc lựa chọn chất khơi mào gốc tự do ban đầu và việc lựa chọn nồng độ muối CuX_2 cũng có ảnh hưởng lớn đến sản phẩm polymer. Độ phân tán của trọng lượng phân tử (PDI) của sản phẩm polymer trong trường hợp này vào khoảng 1,4 – 1,6. Tùy từng trường hợp cụ thể mà lựa chọn điều kiện thực hiện phản ứng một cách thích hợp nhất (95).

Standard radical initiation

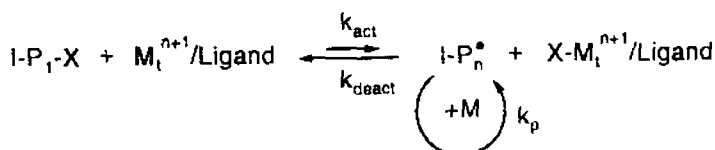
a)

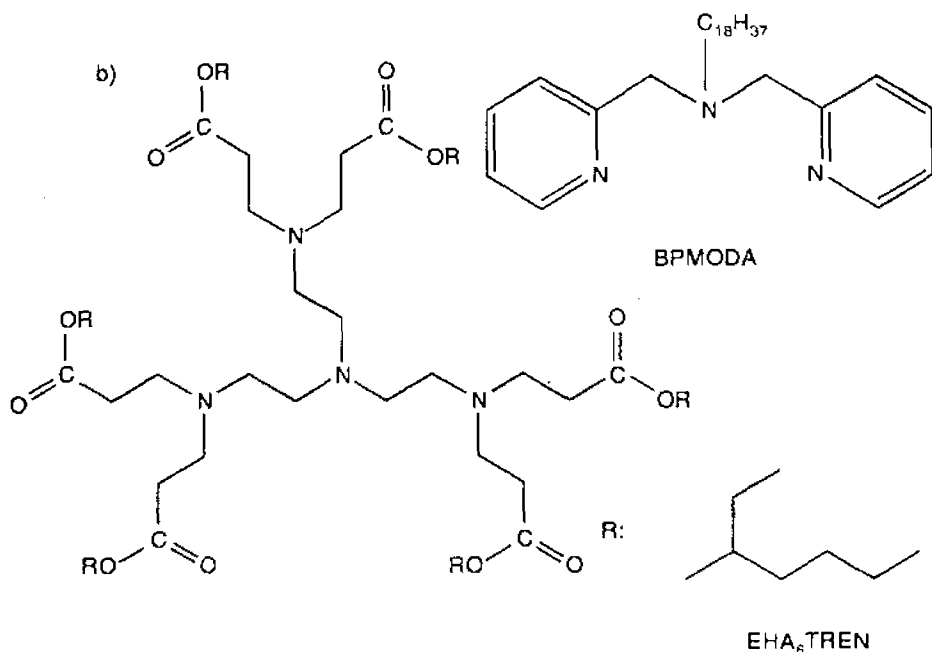


Atom transfer to form a normal ATRP initiator

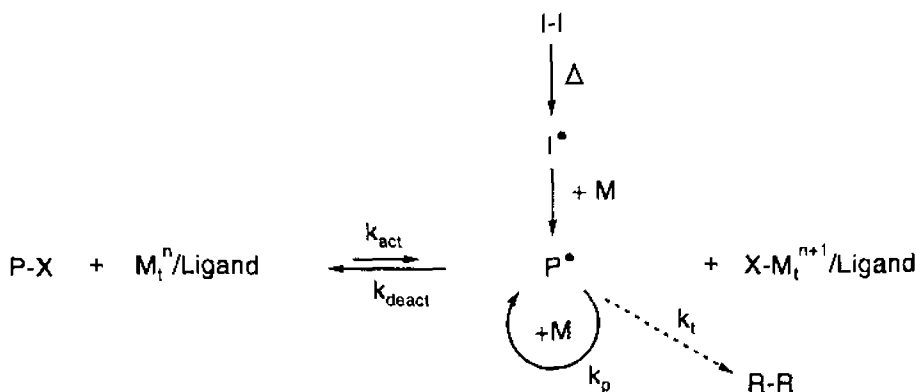


Normal ATRP propagation:





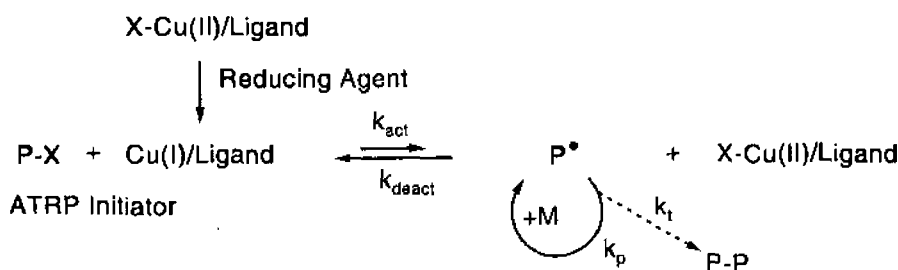
Hình 3.53 Cơ chế tổng quát của phản ứng polymer hóa ATRP đảo (a) và một số hệ ligand kỵ nước sử dụng cho phản ứng ATRP đảo thực hiện trong môi trường chứa nước (b)



Hình 3.54 Cơ chế tổng quát của phản ứng polymer hóa ATRP kiểu SNRI

Như đã trình bày, việc thực hiện phản ứng ATRP đảo có nhiều ưu điểm hơn so với phản ứng ATRP thông thường, tuy nhiên sản phẩm polymer vẫn còn phụ thuộc nghiêm ngặt vào điều kiện thực hiện phản ứng và độ phân tán trọng lượng phân tử (PDI) của sản phẩm polymer vẫn còn cao. Để khắc phục những khó khăn của phản ứng ATRP đảo, người ta kết hợp đồng thời cả quá trình khơi mào thông thường và quá trình khơi mào như ở phản ứng ATRP đảo (*simultaneous normal and reverse initiation* –

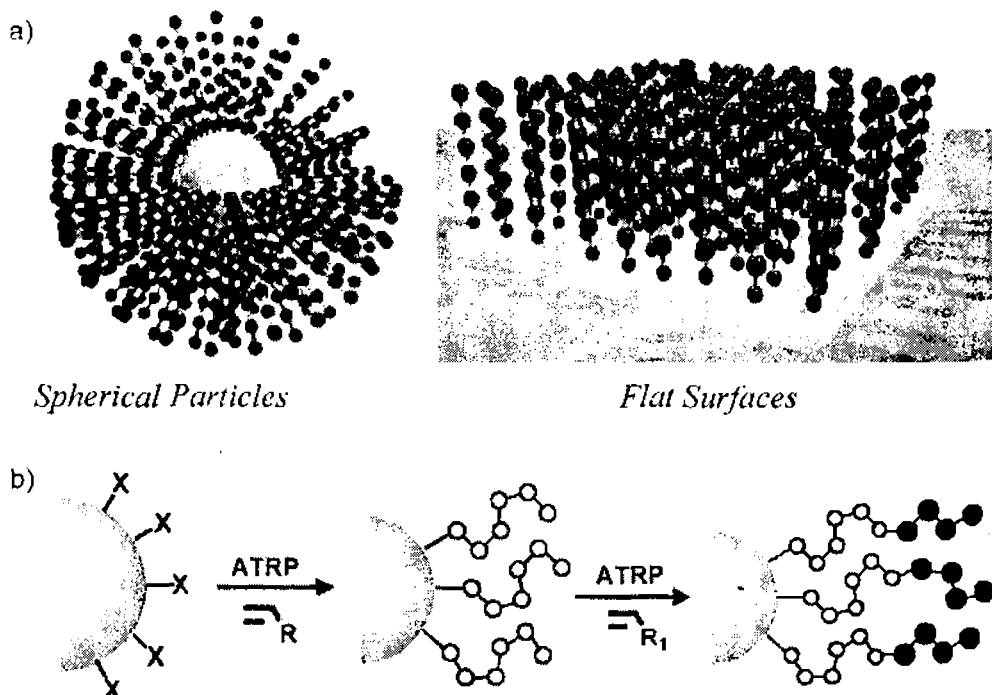
SNRI). Trong phản ứng ATRP loại SNRI, một lượng nhỏ xúc tác hoạt động được sinh ra ngay trong quá trình phản ứng nhờ một chất khơi mào gốc tự do như AIBN, trong khi phần lớn chuỗi polymer được khơi mào bởi alkylhalide như ở phản ứng ATRP thông thường (H.3.54). Quá trình này vẫn bảo đảm việc sử dụng xúc tác ban đầu là muối CuX_2 bền với oxygen không khí, và vẫn tận dụng được các ưu điểm của phản ứng ATRP thông thường. Các công trình nghiên cứu của tác giả Matyjaszewski đã cho thấy phương pháp SNRI cũng thích hợp cho phản ứng polymer hóa *n*-butyl methacrylate, *n*-butyl acrylate, styrene thực hiện trong môi trường chứa nước. Các ligand thích hợp cho phản ứng là EHA₆-TREN, BPMODA, và terpyridine thế. Bằng cách lựa chọn điều kiện phản ứng thích hợp, có thể thu được sản phẩm polymer với chỉ số PDI vào khoảng 1,2 – 1,3, thấp hơn trường hợp phản ứng ATRP đảo. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu còn cho thấy phương pháp SNRI cho phép hạ thấp lượng chất hoạt động bề mặt sử dụng trong hệ phản ứng. Do đó, phương pháp này được sử dụng nhiều để tổng hợp sản phẩm polymer khối (*block*), polymer sao (*star*) và các copolymer trong môi trường chứa nước (98, 99).



Hình 3.55 Cơ chế tổng quát của phản ứng polymer hóa ATRP kiểu AGET

Mặc dù phản ứng ATRP kiểu SNRI có nhiều ưu điểm, tuy nhiên khi cần tổng hợp các polymer có cấu trúc khối (*block*) hay cấu trúc sao (*star*), sản phẩm polymer vẫn bị lẫn một phần sản phẩm phụ là homopolymer. Do lượng chất khơi mào gốc tự do sử dụng trong quá trình khá thấp, lượng sản phẩm phụ này cũng hình thành ở mức độ được xem là không đáng kể cho một số ứng dụng trong công nghiệp. Tuy vậy, một số trường hợp người ta hoàn toàn không muốn sự xuất hiện của sản phẩm phụ homopolymer này, và giải pháp sử dụng phản ứng ATRP kiểu AGET (*activator generated by electron transfer*) đã được đề xuất. Trong đó, không cần phải sử dụng chất khơi mào gốc tự do, nguồn gốc của sản phẩm phụ homopolymer, mà vẫn sử dụng xúc tác là muối CuX_2 bền với oxygen. Một chất khử không sinh gốc tự do được sử dụng để khử muối CuX_2 thành CuX ngay trong quá trình phản ứng. Quá trình polymer hóa sau đó xảy ra tương tự như trường hợp phản ứng ATRP thông thường (H.3.55). Khi thực hiện phản ứng trong môi trường

chứa nước, có thể sử dụng ascorbic acid làm tác nhân khử, do acid này tan trong nước dễ dàng. Kết quả nghiên cứu cho thấy hàm lượng ascorbic acid có ảnh hưởng đáng kể lên phản ứng, và kết quả tốt nhất thường đạt được khi sử dụng tỷ lệ acid / Cu (II) vào khoảng 0,1 – 0,5/1. Sử dụng quá trình này cho phản ứng polymer hóa *n*-butyl acrylate với chất khơi mào là ethyl 2-bromoisobutyrate (EBiB) trong môi trường chứa nước, sản phẩm polymer hình thành có chỉ số PDI vào khoảng 1,2, tương tự như trường hợp thực hiện phản ứng theo kiểu SNRI. Tuy nhiên, tỷ lệ [EBiB] / Cu(II) ở đây vào khoảng 1:0,5, cao hơn ở trường hợp SNRI (1:0,2) (100, 101).



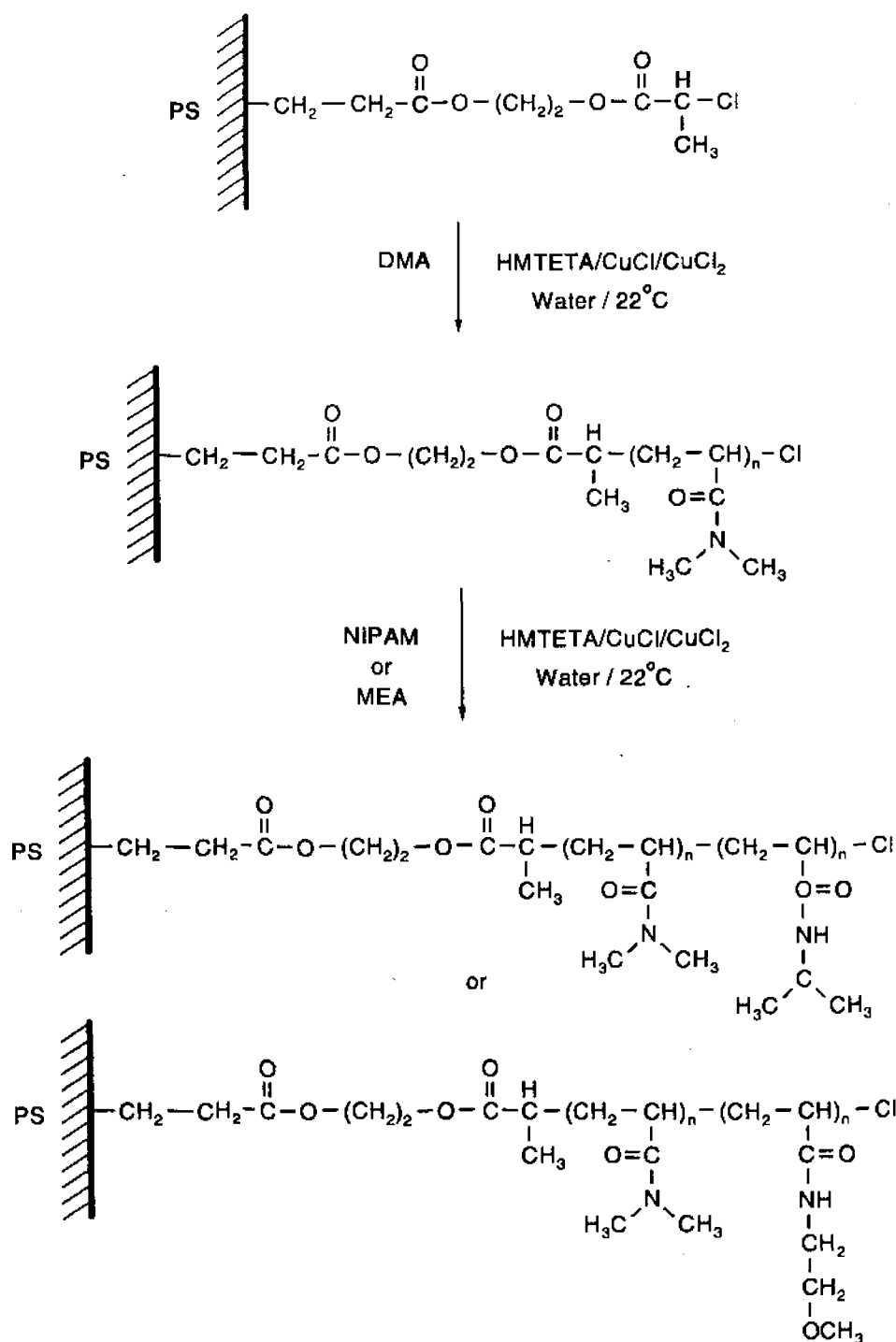
Hình 3.56 Hình ảnh mô tả vật liệu chổi polymer (polymer brushes) được tổng hợp bằng phản ứng ATRP từ bề mặt rắn (a) và nguyên tắc phản ứng (b)

Bên cạnh các phản ứng ATRP sử dụng để tổng hợp các vật liệu polymer thông thường, một hướng nghiên cứu khác trong đó phản ứng ATRP từ các bề mặt rắn cũng đã và đang được quan tâm nghiên cứu (H.3.56a). Sản phẩm của quá trình này được gọi là các chổi polymer (polymer brushes), có nhiều ứng dụng quan trọng trong lĩnh vực công nghệ vật liệu, do kết hợp được đồng thời các tính năng của phần vật liệu rắn, và tính năng của phần vật liệu polymer. Để tổng hợp nên các vật liệu dạng chổi polymer, có hai phương pháp được sử dụng: (i) phương pháp phát triển

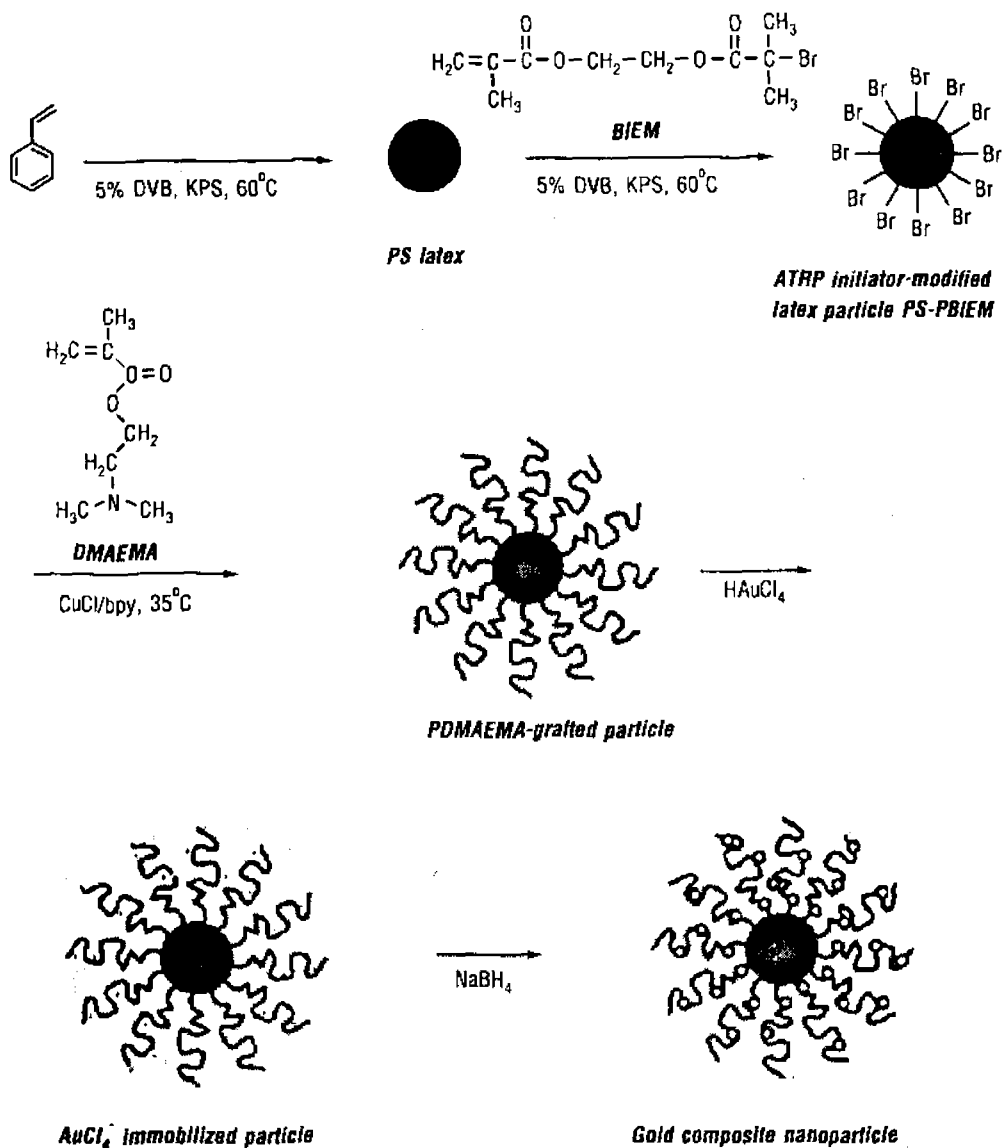
mạch polymer từ bề mặt rắn bằng phản ứng ATRP (*grafting from*), (ii) phương pháp cố định chuỗi polymer đã có sẵn lên bề mặt rắn nhờ phản ứng giữa các nhóm chức thích hợp (*grafting to*). Trong đó, phương pháp thứ nhất được quan tâm nghiên cứu nhiều hơn do có ưu điểm hơn phương pháp thứ hai. Để cố định một chuỗi polymer lên bề mặt rắn, cần có những nhóm chức thích hợp trên cả chuỗi polymer và trên bề mặt rắn. Để phát triển chuỗi polymer từ bề mặt rắn, chỉ cần cố định chất khơi mào họ alkyl halide lên bề mặt rắn, và việc này tương đối đơn giản hơn (H.3.56b) (102).

Số lượng công trình nghiên cứu tổng hợp vật liệu chỗi polymer ứng dụng cho công nghệ vật liệu ngày càng tăng. Tuy nhiên cho đến ngày nay, phản ứng tổng hợp này chủ yếu được thực hiện trong dung môi hữu cơ khan nước trong điều kiện khí trơ. Số lượng công trình thực hiện phản ứng ATRP từ bề mặt rắn thực hiện trong các hệ dung môi chứa nước còn hạn chế. Tác giả Brooks đã nghiên cứu tổng hợp vật liệu chỗi polymer bằng phản ứng ATRP thực hiện trong dung môi là nước ở nhiệt độ 22°C (H.3.57) (103). Trong đó các chuỗi polymer gắn vào bề mặt hạt polystyrene ở dạng latex là poly(*N,N*-dimethylacrylamide) (PDMA), poly(methoxyethylacrylamide) (PMEA), và poly(*N*-isopropylacrylamide) (PNIPAM). Hệ xúc tác sử dụng cho phản ứng ATRP là hỗn hợp muối CuCl và CuCl₂ với ligand là 1,1,4,7,10,10-hexamethyl triethylene tetramine (HMTATE). Các chuỗi homopolymer này chứa nhóm -Cl, tiếp tục được sử dụng như là chất khơi mào để tổng hợp vật liệu chỗi copolymer khối, cũng bằng cách sử dụng tiếp tục phản ứng ATRP trong nước với hệ xúc tác nói trên. Cấu trúc vật liệu cũng đã được nghiên cứu bằng các phương pháp phân tích hiện đại, chứng minh vật liệu có cấu trúc đúng như mong muốn.

Cũng nghiên cứu tổng hợp vật liệu chỗi polymer trong môi trường chứa nước, tác giả Ishizu đã thực hiện phản ứng ATRP của các monomer và polymer ái nước trong hệ dung môi chứa nước (H.3.58) (104). Tác giả đã bắt đầu từ methacryloyl-terminated poly(ethylene glycol methylether) macromonomer (PEG-MC), thực hiện phản ứng ATRP thứ nhất với chất khơi mào là 2-bromopropionic acid methyl ester (BPAM). Phản ứng được thực hiện trong nước sử dụng hệ xúc tác dựa trên CuCl kết hợp với ligand là bipyridine (Bpy). Sản phẩm của phản ứng lại có thể được sử dụng làm chất khơi mào đại phân tử (*macroinitiator*) cho quá trình ATRP tiếp theo, cũng được thực hiện trong hệ dung môi chứa nước. Quá trình tạo chất khơi mào đại phân tử và sau đó là phản ứng ATRP như vậy được tiếp tục thực hiện. Sản phẩm cuối cùng của quá trình là vật liệu dạng chỗi polymer có tính ái nước. Tác giả cũng nghiên cứu thêm các đặc tính vật lý của sản phẩm, sử dụng các phương pháp phân tích hiện đại. Tác giả cũng đưa ra kết luận rằng vật liệu chỗi polymer ái nước này hứa hẹn nhiều ứng dụng trong công nghệ nano.



Hình 3.57 Phát triển mạch polymer từ bề mặt polystyrene trong dung môi chứa nước



Hình 3.59 Tổng hợp vật liệu chổi polymer bằng phương pháp ATRP trong môi trường chứa nước và tổng hợp vật liệu composite nanoparticle của vàng

Một loại vật liệu chổi polymer khác được nghiên cứu tổng hợp trong hệ dung môi chứa nước là vật liệu với phần chuỗi polymer trên cơ sở poly(2-(dimethylamino) ethyl methacrylate) (PDMAEMA). Tác giả Liu đã nghiên cứu tổng hợp, xác định các đặc trưng của vật liệu, và từ đó tổng hợp vật liệu composite nanoparticle của vàng (H.3.59) (105). Trước hết, các hạt polystyrene dạng latex được tổng hợp bằng phương pháp trùng hợp nhũ tương, sau đó là giai đoạn tạo thêm một lớp chứa chất khơi mào trên bề mặt

hạt polystyrene cũng bằng phương pháp ATRP trong dung môi chứa nước với monomer là 2-(2-bromoisobutyryloxy) ethyl methacrylate (BIEM). Tiếp theo là giai đoạn phản ứng ATRP của PDMAEMA, phát triển mạch từ chất khơi mào cố định trên bề mặt hạt polystyrene để hình thành vật liệu chỗi polymer. Phản ứng ATRP được thực hiện ở nhiệt độ 35°C trong hệ dung môi acetone và nước, với hệ xúc tác dựa trên muối CuCl và ligand là bipyridine. Tác giả cũng đã nghiên cứu thêm các tính chất vật lý của vật liệu này. Bên cạnh đó, vật liệu này còn được sử dụng để cố định AuCl₄, qua quá trình khử sẽ được vàng ở dạng hạt nano kích thước khoảng 4nm. Kết quả nghiên cứu còn chỉ ra rằng vật liệu chỗi polymer này có đáp ứng khác nhau khi môi trường bên ngoài thay đổi, và tác giả dự đoán vật liệu này sẽ có nhiều ứng dụng trong công nghệ nano và các quá trình phân riêng sinh học (*bioseparation*).

3.5 KẾT LUẬN

Tóm lại, chương này đã giới thiệu một số tiến bộ trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ thực hiện trong dung môi là nước và môi trường chứa nước nói chung. Rất nhiều công trình nghiên cứu được giới thiệu ở đây cho thấy có thể sử dụng nước hoặc các hệ dung môi chứa nước để thay thế cho các dung môi hữu cơ thông thường trong tổng hợp hữu cơ mà hiệu quả quá trình vẫn không bị ảnh hưởng. Trong nhiều trường hợp, phản ứng hữu cơ thực hiện trong dung môi chứa nước có hiệu quả tốt hơn hẳn những trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường, mà nguyên nhân của điều này là do những tính chất có một không hai của nước. Một số trường hợp phản ứng hoặc không xảy ra hoặc xảy ra với tốc độ khá chậm trong dung môi hữu cơ, nhưng lại được tăng tốc một cách đáng kể khi có mặt nước hoặc khi thay thế hoàn toàn môi trường phản ứng truyền thống bằng nước. Bên cạnh đó, trong một số trường hợp, độ chọn lọc của phản ứng trong nước hoặc hệ dung môi chứa nước cao hơn hẳn so với trong dung môi hữu cơ khan nước. Chính các kết quả nghiên cứu đáng khích lệ này đã làm thay đổi quan niệm về “tác hại” của nước trong tổng hợp hữu cơ.

Cũng cần phải nhấn mạnh trở lại, dưới góc độ của Hóa học xanh, việc thay thế các dung môi hữu cơ thông thường bằng nước rõ ràng có nhiều ưu điểm. Ba ưu điểm nổi bật đầu tiên dễ dàng thấy được là: (i) *giá thành*: nước là dung môi rẻ nhất và dễ tìm nhất cho đến nay, (ii) *an toàn*: hầu hết các dung môi hữu cơ thông thường đều có khả năng gây ra các vấn đề cháy nổ hoặc gây ra những bệnh tật nguy hiểm như ung thư chẳng hạn, (iii) *các vấn đề liên quan đến môi trường*: sử dụng nước làm dung môi sẽ giảm được một lượng chất thải độc hại đáng kể vốn đang được thải ra môi trường từ những quá trình sử dụng dung môi hữu cơ độc hại dễ bay hơi. Có thể nói nước là

dung môi có chi phí thấp nhất cũng như thân thiện với môi trường nhất, hay nói cách khác nước là dung môi xanh nhất trong tất cả các loại dung môi. Ngoài ra, sử dụng nước làm dung môi cho phản ứng còn mang lại một số lợi ích trong quá trình phân riêng sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác tan trong pha nước. Trong rất nhiều trường hợp, xúc tác phức kim loại chuyển tiếp vẫn bền trong môi trường chứa nước. Điều này cũng đã góp phần làm thay đổi quan niệm về việc các phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp nên được thực hiện trong điều kiện khan nước.

Các phần trong chương này cũng đã lần lượt giới thiệu các quá trình tổng hợp hữu cơ thực hiện trong môi trường chứa nước. Trong đó đặc biệt nhấn mạnh các phản ứng sử dụng phức kim loại chuyển tiếp cũng như các phản ứng chưa được giới thiệu chi tiết ở các giáo trình “*Hóa hữu cơ*” cơ bản và các giáo trình liên quan. Ngoài ra, các phản ứng hữu cơ sử dụng các xúc tác acid – base thông thường mà chủ yếu là phản ứng sử dụng xúc tác hữu cơ (*organocatalyst*), hoặc các phản ứng không sử dụng xúc tác được thực hiện trong môi trường chứa nước cũng đã được giới thiệu ở đây. Bên cạnh đó, một số phản ứng polymer hóa quan trọng có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp thực hiện trong môi trường chứa nước cũng đã được giới thiệu. Có rất nhiều loại phản ứng polymer khác nhau có thể được thực hiện trong môi trường chứa nước. Tuy nhiên trong chương này chỉ tập trung giới thiệu các phản ứng polymer hóa loại ROMP, phản ứng polymer hóa các hợp chất alkyne và phản ứng polymer hóa loại ATRP thực hiện trong môi trường chứa nước. Cũng như những phản ứng của các phân tử nhỏ và đơn giản, phản ứng polymer hóa trong môi trường chứa nước cũng đã thành công trong nhiều trường hợp. Chính vì tầm quan trọng và lợi ích của việc sử dụng nước trong tổng hợp hữu cơ, rất nhiều công trình khoa học về lĩnh vực này vẫn đang được tiếp tục quan tâm nghiên cứu ở khắp nơi trên thế giới.

3.6 TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. U. M. Lindstrom, 'Stereoselective organic reactions in water', *Chemical Reviews*, **102**, 2751 (2002).
2. R. Breslow, 'Determining the geometries of transition states by use of antihydrophobic additives in water', *Accounts of Chemical Research*, **37**, 471 (2004).
3. C.-J. Li, L. Chen, 'Organic chemistry in water', *Chemical Society Reviews*, **35**, 68 (2006).
4. C.-J. Li, 'Organic reactions in aqueous media with a focus on a carbon-carbon formations: a decade update', *Chemical Reviews*, **105**, 3095 (2005).

5. D. Sinou, 'Asymmetric organometallic-catalyzed reactions in aqueous media', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **344**, 221 (2002).
6. Y. Sasson, G. Rothenberg, *Recent advances in phase-transfer catalysis*. J. Clark, D. Macquarrie, Eds., Handbook of green chemistry and technology (Blackwell Science Ltd., London, 2002), pp. 206.
7. N. A. Bumagin, P. G. More, I. P. Beletskaya, 'Synthesis of substituted cinnamic acids and cinnamionitriles via palladium catalyzed coupling reactions of aryl halides with acrylic acid and acrylonitrile in aqueous media', *Journal of Organometallic Chemistry*, **371**, 397 (1989).
8. A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, 'Palladium-catalyzed alkylations in aqueous media', *Journal of American Chemical Society*, **112**, 4324 (1990).
9. J. P. Genet, E. Blart, M. Savignac, 'Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in a homogeneous aqueous medium', *Synlett*, 715 (1992).
10. T. Jeffery, 'Heck-type reactions in water', *Tetrahedron Letters*, **35**, 3051 (1994).
11. S. Bhattacharya, A. Srivastava, S. Sengupta, 'Remarkably facile Heck and Suzuki reactions in water using a simple cationic surfactant and ligand-free palladium catalysts', *Tetrahedron Letters*, **46**, 3557 (2005).
12. L. Botella, C. Nájera, 'Controlled mono and double Heck reactions in water catalyzed by an oxime-derived palladacycle', *Tetrahedron Letters*, **45**, 1833 (2004).
13. C. Najera, J. Gil-Molto, S. Karlstrom, L. R. Falvello, 'Di-2-pyridylmethylamine-based palladium complexes as new catalysts for Heck, Suzuki, and Sonogashira reactions in organic and aqueous solvents', *Organic Letters*, **5**, 1451 (2003).
14. S. Liu, J. Xiao, 'Toward green catalytic synthesis - Transition metal-catalyzed reactions in non-conventional media', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **270**, 1 (2007).
15. Y. M. A. Yamada, K. Takeda, H. Takahashi, S. Ikegami, 'Assembled catalyst of palladium and non-cross-linked amphiphilic polymer ligand for the efficient heterogeneous Heck reaction', *Tetrahedron*, **60**, 4097 (2004).
16. J. Gil-Moltó, S. Karlström, C. Nájera, 'Di(2-pyridyl)methylamine-palladium dichloride complex covalently anchored to a styrene-maleic anhydride co-polymer as recoverable catalyst for C-C cross-coupling reactions in water', *Tetrahedron*, **61**, 12168 (2005).

17. F. Joo, *Aqueous organometallic catalysis*. B. R. James, P. V. N. M. v. Leeuwen, Eds., Catalysis by metal complexes (Kluwer Academic Publishers, Newyork, 2002), pp. 214.
18. I. D. Kostas, A. G. Coutsolelos, G. Charalambidis, A. Skondra, 'The first use of porphyrins as catalysts in cross-coupling reactions: a water-soluble palladium complex with a porphyrin ligand as an efficient catalyst precursor for the Suzuki-Miyaura reaction in aqueous media under aerobic conditions', *Tetrahedron Letters*, **48**, 6688 (2007).
19. J.-W. Kim, J.-H. Kim, D.-H. Lee, Y.-S. Lee, 'Amphiphilic polymer supported N-heterocyclic carbene palladium complex for Suzuki cross-coupling reaction in water', *Tetrahedron Letters*, **47**, 4745 (2006).
20. Y. Uozumi, Y. Nakai, 'An amphiphilic resin-supported palladium catalyst for high-throughput cross-coupling in water', *Organic Letters*, **4**, 2997 (2002).
21. D. Schönfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, 'Heck and Suzuki coupling reactions in water using poly(2-oxazoline)s functionalized with palladium carbene complexes as soluble, amphiphilic polymer supports', *Journal of Organometallic Chemistry*, **690**, 4648 (2005).
22. J. T. Guan, T. Q. Weng, G.-A. Yu, S. H. Liu, 'Copper-free PdCl₂/PPh₃-catalyzed Sonogashira coupling reaction of aryl bromides with terminal alkynes in water', *Tetrahedron Letters*, **48**, 7129 (2007).
23. B. Liang *et al.*, 'Pd-catalyzed copper-free carbonylative Sonogashira reaction of aryl iodides with alkynes for the synthesis of alkynyl ketones and flavones by using water as a solvent', *Journal of Organic Chemistry*, **70**, 6097 (2007).
24. R. Rai, K. B. Aubrecht, D. B. Collum, 'Palladium-catalyzed stille couplings of aryl-, vinyl-, and alkyltrichlorostannanes in aqueous solution', *Tetrahedron Letters*, **36**, 311 (1995).
25. A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, 'Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of organostannoates with aryl halides in aqueous medium', *Tetrahedron Letters*, **36**, 125 (1995).
26. F. Joo, *Aqueous organometallic catalysis*. B. R. James, P. W. N. M. v. Leeuwen, Eds., Catalysis by metal complexes (Kluwer Academic Publishers, Newyork, 2002), pp. 222.
27. F. Joo, *Aqueous organometallic catalysis*. B. R. James, P. W. N. M. v. Leeuwen, Eds., Catalysis by metal complexes (Kluwer Academic Publishers, Newyork, 2002), pp. 48.

28. P. A. Chaloner, M. E. Esteruelas, F. Joo, L. A. Oro, *Homogeneous hydrogenation* (Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1994), pp. 183-239.
29. T. Dwars, G. Oehme, 'Complex-catalyzed hydrogenation reactions in aqueous media', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **344**, 239 (2002).
30. N. M. Callis, E. Thiery, J. L. Bras, J. Muzart, 'Palladium nanoparticles-catalyzed chemoselective hydrogenations, a recyclable system in water', *Tetrahedron Letters*, **46**, 8126 (2007).
31. T. Sato, S. Watanabe, H. Kiuchi, S. Oi, Y. Inoue, 'Hydrogenation of olefins using water and zinc metal catalyzed by a rhodium complex', *Tetrahedron Letters*, **47**, 7703 (2006).
32. N. A. Cortez *et al.*, 'New C₂-symmetric bis(sulfonamide)-cyclohexane-1,2-diamine-RhCp* complex and its application in the asymmetric transfer hydrogenation (ATH) of ketones in water', *Tetrahedron Letters*, **47**, 8515 (2006).
33. Z. Xu, J. Mao, Y. Zhang, J. Guo, J. Zhu, 'Inversion of stereochemistry in the asymmetric transfer hydrogenation of ketones performed in tap water and in open-vessel', *Catalysis Communications*, 618 (2008).
34. X. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. Xiao, 'A remarkably effective catalyst for the asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water and air', *Chemical Communications*, 4447 (2005).
35. J. Wu *et al.*, 'Asymmetric transfer hydrogenation of imines and iminiums catalyzed by a water-soluble catalyst in water', *Catalysis Communications*, 1766 (2006).
36. B. Pugin, V. Groehn, R. Moser, H.-U. Blaser, 'Aqueous diastereoselective hydrogenation of folic acid to tetrahydrofolic acid in the presence of water-soluble Rh and Ir diphosphine complexes', *Tetrahedron: Asymmetry*, **17**, 544 (2006).
37. P. N. Liu, J. G. Deng, Y. Q. Tu, S. H. Wang, 'Highly efficient and recyclable heterogeneous asymmetric transfer hydrogenation of ketones in water', *Chemical Communications*, 2070 (2004).
38. X. Li *et al.*, 'Asymmetric transfer hydrogenation in water with a supported Noyori-Ikariya catalyst', *Organic Letters*, **6**, 3321 (2004).
39. B. Bahramian, V. Mirkhani, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, 'Catalytic epoxidation of olefins and hydroxylation of alkanes with sodium periodate by water-soluble manganese(III)salen', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **244**, 139 (2006).

40. H. Shitama, T. Katsuki, 'Asymmetric epoxidation using aqueous hydrogen peroxide as oxidant: bio-inspired construction of pentacoordinated Mn-salen complexes and their catalysis', *Tetrahedron Letters*, **47**, 3203 (2006).
41. Z. Bourhani, A. V. Malkov, 'Ligand-accelerated vanadium-catalysed epoxidation in water', *Chemical Communications*, 4592 (2005).
42. G. Grigoropoulou, J. H. Clark, 'A catalytic, environmentally benign method for the epoxidation of unsaturated terpenes with hydrogen peroxide', *Tetrahedron Letters*, **47**, 4461 (2006).
43. S. Kobayashi, S. Nagayama, T. Busujima, 'Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol reactions in aqueous media', *Tetrahedron*, **55**, 8739 (1999).
44. J. Jankowska, J. Paradowska, J. Mlynarski, 'A chiral iron(II)-pybox catalyst stable in aqueous media. Asymmetric Mukaiyama aldol reaction', *Tetrahedron Letters*, **47**, 5281 (2006).
45. H.-J. Li, H.-Y. Tian, Y.-J. Chen, D. Wang, C.-J. Li, 'Novel chiral gallium Lewis acid catalysts with semi-crown ligands for aqueous asymmetric Mukaiyama aldol reactions', *Chemical Communications*, 2994 (2002).
46. M. Benaglia, M. Cinquini, F. Cozzi, G. Celentano, 'Enantioselective catalysis in water: Mukaiyama-aldol condensation promoted by copper complexes of bisoxazolines supported on poly(ethylene glycol)', *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2**, 3401 (2004).
47. Y. Yamashita, M. Ueno, Y. Kuriyama, S. Kobayashi, 'Catalytic Asymmetric Mannich-Type Reactions Using a Novel Chiral Iron Complex', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **344**, 929 (2002).
48. S. Kobayashi, T. Hamada, K. Manabe, 'Catalytic Asymmetric Mannich-type Reactions in Aqueous Media', *Journal of American Chemical Society*, **124**, 5640 (2002).
49. S. Iwasa, F. Takezawa, Y. Tuchiya, H. Nishiyama, 'Asymmetric cyclopropanation in protic media conducted by chiral bis(hydroxymethyl-dihydrooxazolyl)pyridine-ruthenium catalysts', *Chemical Communications*, 59 (2001).
50. R. P. Wurz, A. B. Charette, 'Transition metal-catalyzed cyclopropanation of alkenes in water: Catalyst efficiency and in situ generation of the diazo reagent', *Organic Letters*, **4**, 4531 (2002).

51. M. Carril, R. Sanmartin, I. Tellitu, E. Dominguez, 'On-water chemistry: Copper-catalyzed straightforward synthesis of benzo[b]furan derivatives in neat water', *Organic Letters*, **8**, 1467 (2006).
52. Y. Nakai, Y. Uozumi, 'Cycloisomerization of 1,6-enynes: Asymmetric multistep preparation of a hydrindane framework in water with polymeric catalysts', *Organic Letters*, **7**, 291 (2005).
53. S. U. Son, S. I. Lee, Y. K. Chung, S.-W. Kim, T. Hyeon, 'The first Intramolecular Pauson-Khand reaction in water using aqueous colloidal cobalt nanoparticles as catalysts', *Organic Letters*, **4**, 277 (2002).
54. C. Wang *et al.*, 'Rationally designed organocatalyst for direct asymmetric aldol reaction in the presence of water', *Tetrahedron Letters*, **48**, 4281 (2007).
55. D. E. Siyutkin, A. S. Kucherenko, M. I. Struchkova, S. G. Zlotin, 'A novel (S)-proline-modified task-specific chiral ionic liquid-an amphiphilic recoverable catalyst for direct asymmetric aldol reactions in water', *Tetrahedron Letters*, **49**, 1212 (2008).
56. K. Takabe *et al.*, 'Organocatalytic direct asymmetric aldol reactions in water', *Journal of American Chemical Society*, **128**, 734 (2006).
57. Y.-C. Teo, 'Direct asymmetric aldol reactions catalyzed by a siloxy serine organocatalyst in water', *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 1155 (2007).
58. Y.-X. Liu, Y.-N. Sun, H.-H. Tan, W. Liu, J.-C. Tao, 'Linear polystyrene anchored l-proline, new recyclable organocatalysts for the aldol reaction in the presence of water', *Tetrahedron: Asymmetry*, **18**, 2649 (2007).
59. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, 'New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction', *Journal of American Chemical Society*, **122**, 4243 (2000).
60. A. B. Northrup, D. W. C. MacMillan, 'The first general enantioselective catalytic Diels-Alder reaction with simple α,β -unsaturated ketones', *Journal of American Chemical Society*, **124**, 2458 (2002).
61. S. Shimizu, N. Shimada, Y. Sasaki, 'Mannich-type reactions in water using anionic water-soluble calixarenes as recoverable and reusable catalysts', *Green Chemistry*, **8**, 608 (2006).
62. K. Manabe, S. Iimura, X.-M. Sun, S. Kobayashi, 'Dehydration reactions in water. Bronsted acid-surfactant-combined catalyst for ester, ether, thioether, and dithioacetal formation in water', *Journal of American Chemical Society*, **124**, 11971 (2002).

63. M. C. Myers, A. R. Bharafwaj, B. C. Milgram, K. A. Scheidt, 'Catalytic conjugate additions of carbonyl anions under neutral aqueous conditions', *Journal of American Chemical Society*, **127**, 14675 (2005).
64. C. Wei, C.-J. Li, 'Grignard type reaction via C-H bond activation in water', *Green Chemistry*, **4**, 39 (2002).
65. N. Rosas *et al.*, 'Novel and facile catalytic synthesis of 2,4-dioxypyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives in water', *Journal of Chemical Society, Perkins Transactions 1*, 2341 (2001).
66. H. Firouzabadi, N. Iranpoor, F. Nowrouzi, 'The facile and efficient Michael addition of indoles and pyrrole to α,β -unsaturated electron-deficient compounds catalyzed by aluminium dodecyl sulfate trihydrate $[\text{Al}(\text{DS})_3] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in water', *Chemical Communications*, 789 (2005).
67. S. Narayan *et al.*, 'On Water: Unique reactivity of organic compounds in aqueous suspension', *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 3275 (2005).
68. R. N. Butler, W. J. Cunningham, A. G. Coyne, L. A. Burke, 'The influence of water on the rates of 1,3-dipolar cycloaddition reactions: Trigger points for exponential rate increases in water-organic solvent mixtures. Water-super versus water-normal dipolarophiles', *Journal of American Chemical Society*, **126**, 11923 (2004).
69. J. E. Kalijn, J. B. F. N. Engberts, 'Fast reactions 'on water'', *Nature*, **435**, 746 (2005).
70. K. C. Nicolaou, H. Xu, M. Wartmann, 'Biomimetic total synthesis of gambogin and rate acceleration of pericyclic reactions in aqueous media', *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 756 (2004).
71. J. P. Claverie, R. Soula, 'Catalytic polymerizations in aqueous medium', *Progress in Polymer Science*, **28**, 618 (2003).
72. J. W. Herndon, 'The chemistry of the carbon-transition metal double and triple bond: annual survey covering the year 1999', *Coordination Chemistry Reviews*, **214**, 215 (2001).
73. Y. Chauvin, 'Olefin metathesis: The early days (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 3740 (2006).
74. R. R. Schrock, 'Multiple metal-carbon bonds for catalytic metathesis reactions (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 3748 (2006).

75. R. H. Grubbs, 'Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **45**, 3760 (2006).
76. B. Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, 'Synthesis of water-soluble aliphatic phosphines and their application to well-defined ruthenium olefin metathesis catalysts', *Organometallics*, **15**, 4317 (1996).
77. D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, L. M. Henling, M. W. Day, 'Water-soluble ruthenium alkylidenes: Synthesis, characterization, and application to olefin metathesis in protic solvents', *Journal of American Chemical Society*, **122**, 6601 (2000).
78. D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, 'Living ring-opening metathesis polymerization in water', *Journal of American Chemical Society*, **120**, 1627 (1998).
79. D. M. Lynn, B. Mohr, R. H. Grubbs, L. M. Henling, M. W. Day, 'Water-soluble ruthenium alkylidenes: Synthesis, characterization, and application to olefin metathesis in protic solvents', *Journal of American Chemical Society*, **122**, 6601 (2000).
80. K. H. Mortell, R. V. Weatherman, L. L. Kiessling, 'Recognition specificity of neoglycopolymers prepared by ring-opening metathesis polymerization', *Journal of American Chemical Society*, **118**, 2297 (1996).
81. M. C. Schuster, K. H. Mortell, A. D. Hegeman, L. L. Kiessling, 'Neoglycopolymers produced by aqueous ring-opening metathesis polymerization: decreasing saccharide density increases activity', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **116**, 209 (1997).
82. J. P. Claverie, S. Viala, V. Maurel, C. Novat, 'Ring-opening metathesis polymerization in emulsion', *Macromolecules*, **34**, 382 (2001).
83. e. P. Claverie, R. Soula, 'Catalytic polymerizations in aqueous medium', *Progress in Polymer Science*, **28**, 619 (2003).
84. J. P. Gallivan, J. P. Jordan, R. H. Grubbs, 'A neutral, water-soluble olefin metathesis catalyst based on an N-heterocyclic carbene ligand', *Tetrahedron Letters*, **46**, 2577 (2005).
85. A. J. Heeger, 'Semiconducting and metallic polymers: The fourth generation of polymeric materials (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **40**, 2591 (2001).
86. A. G. MacDiarmid, 'Synthetic metals': A novel role for organic polymers (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **40**, 2581 (2001).

87. H. Shirakawa, 'The discovery of polyacetylene film: The dawning of an era of conducting polymers (Nobel Lecture)', *Angewandte Chemie International Edition*, **40**, 2574 (2001).
88. F. Mecking, J. P. Claverie, *Transition metal-catalyzed polymerization in aqueous systems*. B. Rieger, L. S. Baugh, S. Kacker, S. Striegler, Eds., Late transition metal polymerization catalysis (Wiley-VCH, Weinheim, 2003), pp. 254.
89. W. Baidossi, N. Goren, J. Blum, H. Schumann, H. Hemling, 'Homogeneous and biphasic oligomerization of terminal alkynes by some water soluble rhodium catalysts', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **85**, 153 (1993).
90. I. Amer *et al.*, 'A convenient route to 1,3,5-trisubstituted benzenes via rhodium catalyzed polymerization of arylacetylenes', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **85**, 167 (1993).
91. B. Z. Tang, X. Kong, X. Wan, X.-D. Feng, 'Synthesis and properties of stereoregular polyacetylenes containing cyano groups, poly[[4-[[[n-[(4'-cyano-4-biphenyl)-oxy]alkyl]oxy]carbonyl]phenyl]acetylenes]', *Macromolecules*, **30**, 5260 (1997).
92. S. Mecking, J. P. Claverie, *Transition metal-catalyzed polymerization in aqueous systems*. B. Rieger, L. S. Baugh, S. Kacker, S. Striegler, Eds., Late transition metal polymerization catalysis (Wiley-VCH, Weinheim, 2003), pp. 257.
93. M. A. Saito, K. Maeda, H. Onouchi, E. Yashima, 'Synthesis and macromolecular helicity Induction of a stereoregular polyacetylene bearing a carboxy group with natural amino acids in water', *Macromolecules*, **33**, 4616 (2000).
94. K. Maeda, H. Goto, E. Yashima, 'Stereospecific polymerization of propiolic acid with rhodium complexes in the presence of bases and helix induction on the polymer in water', *Macromolecules*, **34**, 1160 (2001).
95. M. F. Cunningham, 'Controlled/living radical polymerization in aqueous dispersed systems', *Progress in Polymer Science*, in press (2008).
96. R. W. Simms, M. F. Cunningham, 'High molecular weight poly(butyl methacrylate) by reverse atom transfer radical polymerization in miniemulsion initiated by a redox system', *Macromolecules*, **40**, 860 (2007).

97. M. Li, K. Matyjaszewski, 'Further progress in atom transfer radical polymerizations conducted in a waterborne system', *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **41**, 3606 (2003).
98. M. Li, N. M. Jahed, K. Min, K. Matyjaszewski, 'Preparation of linear and star-shaped block copolymers by ATRP using simultaneous reverse and normal initiation process in bulk and miniemulsion', *Macromolecules*, **37**, 2434 (2004).
99. K. E. Min, M. Li, K. Matyjaszewski, 'Preparation of gradient copolymers via ATRP using a simultaneous reverse and normal initiation process: I. spontaneous gradient', *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, **43**, 3616 (2005).
100. K. Min, W. Jakubowski, K. Matyjaszewski, 'AGET ATRP in the presence of air in miniemulsion and in bulk', *Macromolecular Rapid Communications*, **27**, 594 (2006).
101. K. Min, H. Gao, K. Matyjaszewski, 'Preparation of homopolymers and block copolymers in miniemulsion by ATRP using activators generated by electron transfer (AGET)', *Journal of American Chemical Society*, **125**, 3827 (2005).
102. K. Ohno, T. Morinaga, K. Koh, Y. Tsujii, T. Fukuda, 'Synthesis of monodisperse silica particles coated with well-defined, high-density polymer brushes by surface-initiated atom transfer radical polymerization', *Macromolecules*, **28**, 2137 (2004).
103. J. N. Kizhakkedathu, K. R. Kumar, D. Goodman, D. E. Brooks, 'Synthesis and characterization of well-defined hydrophilic block copolymer brushes by aqueous ATRP', *Polymer*, **45**, 7471 (2004).
104. K. Ishizu, J. Satoh, A. Sogabe, 'Architecture and solution properties of AB-type brush-block-brush amphiphilic copolymers via ATRP techniques', *Journal of Colloid and Interface Science*, **274**, 472 (2004).
105. M. Zhang *et al.*, 'Synthesis, characterization and application of well-defined environmentally responsive polymer brushes on the surface of colloid particles', *Polymer*, **48**, 1989 (2007).

TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG DUNG MÔI XANH LÀ CO₂ SIÊU TỐI HẠN

4.1 CÁI NHÌN CHUNG DƯỚI GÓC ĐỘ HÓA HỌC XANH

Theo định hướng phát triển của Hóa học xanh, một trong những yêu cầu cấp thiết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ là vấn đề nghiên cứu thay thế các dung môi hữu cơ độc hại dễ bay hơi bằng những dung môi thân thiện với môi trường hơn. Thông thường, các phản ứng tổng hợp hữu cơ truyền thống chủ yếu được thực hiện trong pha lỏng với sự có mặt của các loại dung môi hữu cơ thích hợp. Các dung môi này mặc dù hoạt động hiệu quả cho phản ứng nhưng luôn luôn đi kèm theo là những vấn đề liên quan đến cháy nổ, độc hại cho người sử dụng, độc hại cho môi trường sống. Bên cạnh đó, chi phí cho việc tách và tinh chế sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác hoặc tác chất, bù lại lượng dung môi bị thất thoát trong quá trình phản ứng và tinh chế sản phẩm, cũng như việc xử lý lượng chất thải liên quan lại chiếm tỷ lệ đáng kể trong tổng lượng chi phí cho quá trình. Ngoài ra, dung môi sử dụng cho phản ứng đôi khi đóng vai trò quyết định đến việc ổn định các sản phẩm trung gian và có ảnh hưởng quyết định đến hiệu suất cũng như độ chọn lọc của phản ứng. Việc lựa chọn dung môi thích hợp cũng là một thông số chiến lược trong các quá trình tổng hợp hữu cơ, và các dung môi xanh phải nên là ưu tiên hàng đầu (1).

Trong bối cảnh đó, CO₂ (*carbon dioxide*) ở trạng thái lỏng hoặc trạng thái siêu tới hạn (*supercritical*) là một trong những môi trường phản ứng được lựa chọn để thay thế cho các dung môi hữu cơ thông thường, bên cạnh các dung môi là chất lỏng ion và các hệ dung môi chứa nước. Việc sử dụng môi trường phản ứng mới này không những chỉ với mục đích giải quyết vấn đề độc hại và ô nhiễm môi trường, mà còn liên quan đến việc điều khiển ảnh hưởng của dung môi lên quá trình phản ứng. Thật ra việc sử dụng CO₂ siêu tới hạn trong công nghệ đã được khởi xướng từ lâu, và tổng hợp hữu cơ trong CO₂ siêu tới hạn ra đời muộn hơn các ứng dụng khác của CO₂ siêu

tới hạn. Một cách tổng quát, việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi sẽ cho phép thực hiện quá trình tổng hợp hữu cơ xanh hơn (*greener*) ở ba khía cạnh: (i) thay thế dung môi hiện tại bằng dung môi xanh hơn, (ii) cải tiến hiệu suất, cải tiến độ chọn lọc cho phản ứng, kết hợp với hạn chế đến mức thấp nhất năng lượng sử dụng, và (iii) đồng thời sử dụng luôn CO_2 làm tác chất cho phản ứng. Cụ thể hơn, dưới góc độ Hóa học xanh, việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ sẽ mang lại những thuận lợi như sau (2):

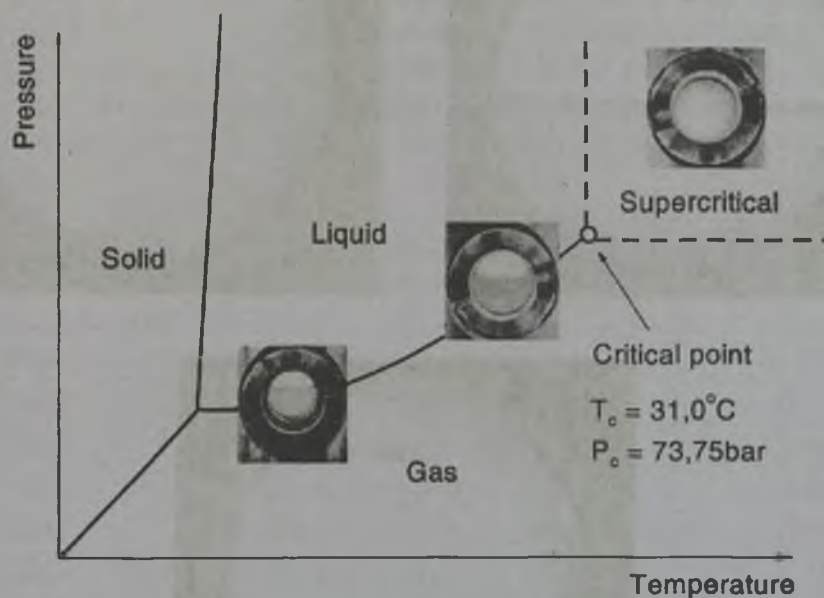
- Dung môi trên cơ sở CO_2 siêu tới hạn không độc hại, không gây cháy nổ, và có chi phí thấp hơn so với các dung môi hữu cơ thông thường. Do đó việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ sẽ hạn chế đến mức thấp nhất những vấn đề liên quan đến độc hại, cháy nổ, ô nhiễm môi trường. Tuy nhiên, dung môi chưa phải là động lực hoàn toàn cho quá trình, mà việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn sẽ có thêm những thuận lợi được trình bày tiếp theo đây.
- Các chất khí như H_2 , O_2 , CO ... thường rất ít tan trong các dung môi hữu cơ thông thường. Tuy nhiên chúng lại có khả năng tan tốt hơn nhiều lần trong CO_2 siêu tới hạn. Ví dụ ở nhiệt độ 50°C , nồng độ H_2 trong một hỗn hợp siêu tới hạn gồm có H_2 ở áp suất 85 bar và CO_2 ở áp suất 120 bar là 3,2M; trong khi nồng độ H_2 trong tetrahydrofuran (THF) ở cùng áp suất chỉ vào khoảng 0,4M. Khả năng hòa tan khí cao như vậy sẽ thúc đẩy các phản ứng có sử dụng khí như hydrogen hóa, oxy hóa, carbonyl hóa... xảy ra nhanh hơn.
- Sử dụng CO_2 siêu tới hạn sẽ tăng cường quá trình truyền khối trong hệ phản ứng. Thật vậy, lưu chất siêu tới hạn nói chung và CO_2 siêu tới hạn nói riêng có nhiều tính chất vật lý tương tự như trường hợp các chất khí, ví dụ như có độ nhớt rất thấp, khả năng khuếch tán cao hơn đáng kể so với các dung môi hữu cơ thông thường khác. Do đó, CO_2 siêu tới hạn có khả năng tăng cường tốc độ phản ứng, đặc biệt là các phản ứng thuộc loại khuếch tán khống chế.
- Dung môi CO_2 có các tính chất vật lý có thể điều chỉnh được theo yêu cầu. Khả năng nén cao của lưu chất siêu tới hạn đã cho phép điều chỉnh được tỷ trọng của nó. Do đó, có thể điều chỉnh được các thông số vật lý phụ thuộc vào tỷ trọng như hằng số điện môi, độ nhớt, hay cũng có thể nói điều chỉnh được tính chất dung môi bằng cách chỉ cần thay đổi nhiệt độ và áp suất của hỗn hợp. Từ đó, có thể khống chế phản ứng theo hướng tăng hiệu suất cũng như tăng độ chọn lọc bằng cách chỉ cần thay đổi một ít điều kiện vận hành.

- CO_2 siêu tới hạn có độ bền với các tác nhân oxy hóa do CO_2 không thể nào tiếp tục bị oxy hóa thành các sản phẩm ở trạng thái có số oxy hóa cao hơn. Do đó, nó là dung môi lý tưởng cho các phản ứng oxy hóa xúc tác. Bên cạnh đó, khả năng dẫn nhiệt của CO_2 siêu tới hạn tốt hơn một cách đáng kể so với các dung môi hữu cơ thông thường. Vì vậy, CO_2 siêu tới hạn cũng là dung môi lý tưởng cho các phản ứng tỏa nhiệt mạnh.
- Một ưu điểm nổi bật của CO_2 siêu tới hạn là khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân riêng sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác - đặc biệt là các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp đắt tiền. Có thể thực hiện các quá trình phân riêng dễ dàng bằng cách giảm áp suất hoặc nhiệt độ để đưa CO_2 về dạng khí. Bằng cách điều khiển quá trình giảm áp suất thích hợp, có thể tách lần lượt sản phẩm phản ứng, tác chất dư chưa tham gia phản ứng, xúc tác. Nhờ đó, quá trình phân riêng đơn giản, ít tốn kém, và ít chất thải hơn so với các quá trình phân riêng truyền thống.
- Một ưu điểm khác của việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi phản ứng là khả năng kéo dài tuổi thọ của xúc tác, đặc biệt là các xúc tác trên cơ sở kim loại chuyển tiếp. Nguyên nhân của điều này là do CO_2 siêu tới hạn có khả năng hòa tan các chất có khả năng đầu độc xúc tác dễ dàng, từ đó giúp cho xúc tác giữ được hoạt tính lâu hơn và tuổi thọ xúc tác được kéo dài.

Chương này trước hết sẽ tập trung giới thiệu các tính chất hóa lý cơ bản của CO_2 siêu tới hạn, các tính chất pha đặc trưng cũng như độ tan của các tác chất trong CO_2 siêu tới hạn. Tiếp theo sẽ giới thiệu các quá trình tổng hợp hữu cơ thực hiện trong các hệ dung môi trên cơ sở CO_2 siêu tới hạn, trong đó chú trọng vào các phản ứng có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp. Bên cạnh các phản ứng của các phân tử có trọng lượng phân tử thấp, các phản ứng polymer hóa thực hiện trong các hệ dung môi trên cơ sở CO_2 siêu tới hạn cũng sẽ được giới thiệu. Ngoài ra, chương này còn giới thiệu một số quá trình hóa học, trong đó CO_2 siêu tới hạn vừa đóng vai trò dung môi vừa đóng vai trò là tác chất cho phản ứng. Mặc dù có nhiều phản ứng hữu cơ có thể thực hiện một cách hiệu quả trong dung môi CO_2 siêu tới hạn, ở đây chỉ tập trung chủ yếu vào các phản ứng đã và đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới nhưng chưa được giới thiệu chi tiết ở các giáo trình “*Hóa hữu cơ*” cơ bản. Cũng cần lưu ý thêm CO_2 siêu tới hạn có ứng dụng trong nhiều lĩnh vực khác nhau, tuy nhiên ở đây chỉ tập trung vào lĩnh vực tổng hợp hữu cơ sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi.

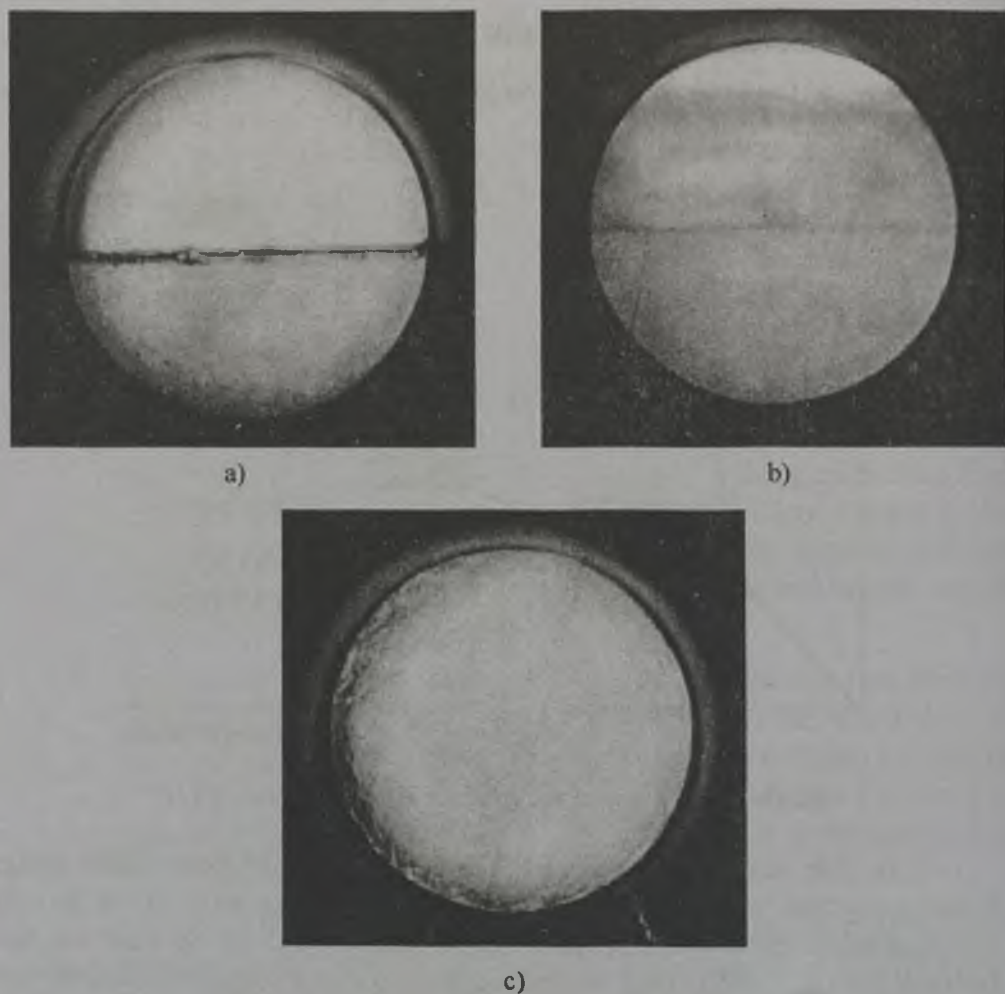
4.2 CÁC TÍNH CHẤT HÓA LÝ CƠ BẢN CỦA CO_2 SIÊU TỐI HẠN

4.2.1 Tính chất một số thông số hóa lý cơ bản



Hình 4.1 Giản đồ pha nhiệt độ - áp suất của CO_2

Lưu chất siêu tới hạn (*supercritical fluid*) nói chung được định nghĩa là một trạng thái vật lý của một chất nào đó ở điều kiện nhiệt độ và áp suất cao hơn nhiệt độ tới hạn (*critical temperature* - T_c) và áp suất tới hạn (*critical pressure* - P_c). Thật ra, định nghĩa ban đầu về lưu chất siêu tới hạn còn có thêm điều kiện áp suất phải nhỏ hơn giá trị có thể biến đổi chất đó sang trạng thái rắn. Tuy nhiên, điều kiện này thường được bỏ qua vì giá trị áp suất này vô cùng lớn và thực tế hầu như không gặp. Trên giản đồ nhiệt độ - áp suất, điểm (T_c , P_c) được gọi là điểm tới hạn (*critical point*). Đó là giá trị áp suất và nhiệt độ cao nhất mà tại đó chất đang xét còn tồn tại ở trạng thái hơi và trạng thái lỏng cân bằng với nhau. Hiện tượng này được minh họa thông qua giản đồ pha của CO_2 nguyên chất mô tả ở hình 4.1. Trong giản đồ pha, có những vùng áp suất - nhiệt độ mà ở đó CO_2 tồn tại ở trạng thái rắn, lỏng, khí và vùng siêu tới hạn. Lưu ý trong giản đồ này, khi chụp hình minh họa trạng thái lỏng - khí - siêu tới hạn của CO_2 , một ít phức rhodium màu vàng nhạt được cho vào thiết bị để dễ nhận ra sự khác biệt giữa các pha (1, 3). Các đường cong thể hiện nhiệt độ và áp suất mà ở đó hai pha cân bằng với nhau. Riêng tại điểm mà ba đường phân chia pha giao nhau, cả ba pha rắn - lỏng - khí cùng cân bằng với nhau.



Hình 4.2 Các hình chụp thể hiện sự biến mất dần bề mặt phân chia pha của CO_2 khi tăng nhiệt độ và áp suất:

- a) Bề mặt phân chia pha lỏng - khí còn rõ ràng; b) Bề mặt phân chia pha mờ dần; c) CO_2 ở trạng thái siêu tới hạn đồng nhất

Khi tăng nhiệt độ và áp suất dọc theo đường cong lỏng - khí trên giản đồ pha, các phân tử trong pha lỏng được phân bố ít dày đặc hơn do hiện tượng giãn nở nhiệt. Ngược lại, các phân tử trong pha khí lại được phân bố dày đặc hơn do áp suất tăng lên. Kết quả là tỷ trọng của hai pha lỏng - khí có giá trị biến đổi theo hướng gần nhau hơn. Sự khác biệt giữa pha lỏng và pha khí ngày càng mất dần, và sự khác biệt này sẽ kết thúc khi nhiệt độ và áp suất đạt giá trị tới hạn. Sự biến đổi này có thể được nhìn thấy trong một thiết bị cao áp có kính quan sát, và các hình ảnh về sự biến đổi này được thể hiện trên hình 4.2. CO_2 đạt trạng thái tới hạn tại nhiệt độ $T_c = 304,2 \text{ K}$ và áp suất $P_c = 72,9 \text{ atm}$, với tỷ trọng tương ứng $\rho_c = 0,47 \text{ g/ml}$. Các giá trị áp suất tới hạn, nhiệt độ tới hạn và

tỷ trọng tới hạn của một số hóa chất thường gặp khác được giới thiệu ở bảng 4.1 (4). Có thể thấy các dung môi hữu cơ thông dụng và nước có điểm tới hạn cao hơn một cách đáng kể so với CO₂. Ví dụ methanol đạt trạng thái tới hạn tại nhiệt độ $T_c = 513,7$ K và áp suất $P_c = 78,9$ atm, ethanol đạt giá trị tới hạn tại nhiệt độ $T_c = 516,6$ K và áp suất $P_c = 63,0$ atm, nước đạt giá trị tới hạn tại nhiệt độ $T_c = 647,3$ K và áp suất $P_c = 218,3$ atm. Do vậy, số lượng phản ứng hữu cơ được thiết kế để thực hiện trong các dung môi như nước siêu tới hạn hay ethanol siêu tới hạn thường hạn chế hơn nhiều so với CO₂ siêu tới hạn.

Bảng 4.1 Giá trị nhiệt độ, áp suất và tỷ trọng của một số chất thường gặp tại điểm tới hạn

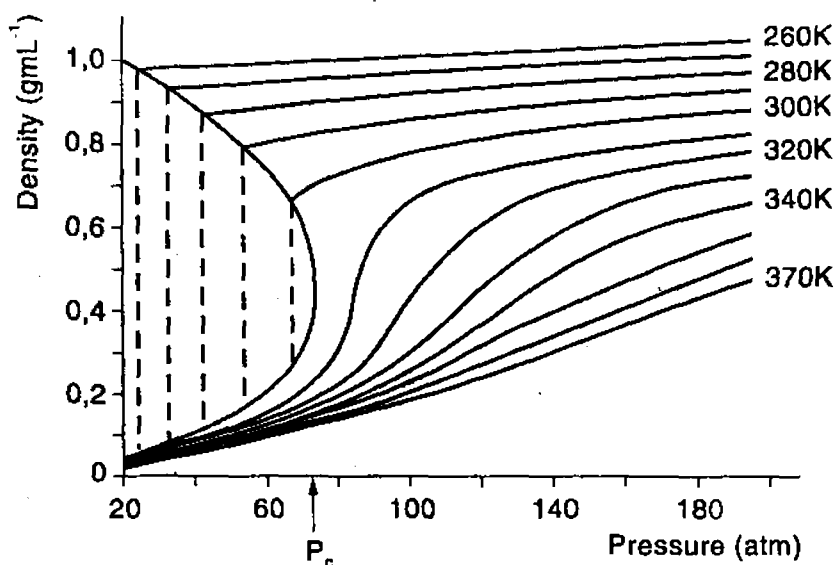
Chất	T_c , K	P_c , atm	ρ_c , g/mL
Ar	150,8	48,0	0,53
CH ₄	190,6	45,8	0,16
Kr	209,4	54,3	0,92
C ₂ H ₄	283,1	50,5	0,22
Xe	289,8	58,0	1,15
C ₂ F ₆	293,0	30,2	0,62
CHF ₃	299,3	47,9	0,62
CClF ₃	302,0	38,1	0,58
CO ₂	304,2	72,9	0,47
C ₂ H ₆	305,5	48,2	0,20
N ₂ O	309,7	71,7	0,45
SF ₆	318,7	36,7	0,73
propane	370,3	41,9	0,22
H ₂ S	373,5	88,9	0,35
NH ₃	405,6	112,5	0,24
pentane	470,2	33,3	0,23
ⁱ PrOH	508,5	47,0	0,27
MeOH	513,7	78,9	0,27
EtOH	516,6	63,0	0,28
ⁱ BuOH	548,2	42,4	0,27
benzene	562,1	48,3	0,30
C ₂ H ₄ (NH ₂) ₂ (en)	593,0	61,9	0,29
pyridine	620,2	55,6	0,31
H ₂ O	647,3	218,3	0,32

Lưu ý: N_2O có điểm tới hạn tương tự CO_2 , có tính chất dung môi tốt hơn CO_2 siêu tới hạn, tuy nhiên dễ dàng gây hỗn hợp nổ với các chất hữu cơ - phải có phương pháp đặc biệt để sử dụng N_2O siêu tới hạn.

Sự khác biệt ở một số thông số vật lý thường gặp của một lưu chất tinh khiết ở ba trạng thái khí, siêu tới hạn và lỏng đã được xác định (bảng 4.2) (5). Tỷ trọng của lưu chất ở trạng thái siêu tới hạn lớn hơn khoảng 10^2 lần so với trạng thái khí, nhưng vẫn nhỏ hơn một nửa tỷ trọng ở trạng thái lỏng bình thường. Tương tự như vậy, độ nhớt đo được của lưu chất ở trạng thái siêu tới hạn lớn hơn 10 lần so với trạng thái khí nhưng vẫn nhỏ hơn 10 lần so với trạng thái lỏng thông thường. Hệ số khuếch tán, vốn phụ thuộc rất nhiều vào độ nhớt, cũng có sự khác biệt như vậy giữa các pha khoảng 10^2 lần theo trật tự trạng thái khí > trạng thái siêu tới hạn > trạng thái lỏng. Nếu một phản ứng nào đó xảy ra nhanh, tốc độ phản ứng sẽ do quá trình khuếch tán khống chế. Và nếu hệ số khuếch tán càng lớn, tốc độ phản ứng càng tăng. Chính vì vậy, các nghiên cứu đã cho thấy trong nhiều trường hợp, tốc độ phản ứng tăng lên một cách đáng kể khi thay đổi điều kiện phản ứng từ pha lỏng thông thường sang phản ứng trong điều kiện siêu tới hạn.

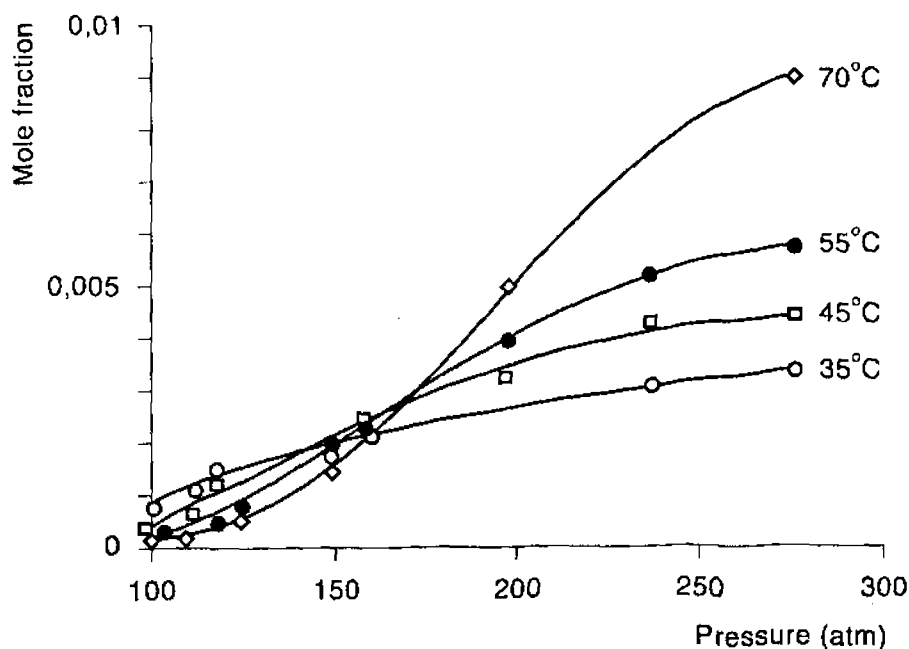
Bảng 4.2 So sánh tương đối một số thông số vật lý của một lưu chất ở trạng thái khí, trạng thái siêu tới hạn và trạng thái lỏng

Tính chất	Khí	Siêu tới hạn	Lỏng
Tỷ trọng/g ml ⁻¹	10^{-3}	0,4	1
Độ nhớt/Pas	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}
Hệ số khuếch tán/cm ² .s ⁻¹	0,1	10^{-3}	$10^{-5} - 10^{-6}$



Hình 4.3 Ảnh hưởng của nhiệt độ và áp suất lên tỷ trọng của CO_2

Như đã trình bày ở trên, lưu chất siêu tới hạn có các thông số vật lý nằm trong khoảng biến thiên giữa lưu chất ở trạng thái khí và trạng thái lỏng. Tuy nhiên, ngay ở trạng thái siêu tới hạn thì các thông số này cũng thay đổi một cách đáng kể khi nhiệt độ và áp suất thay đổi. Ví dụ, CO_2 siêu tới hạn ở gần điểm tới hạn có tỷ trọng khoảng $0,4 - 0,5 \text{ g/mL}$. Giá trị này sẽ tăng một cách đáng kể khi áp suất tăng lên, ví dụ tăng áp suất lên hai lần so với áp suất tới hạn, tỷ trọng của CO_2 siêu tới hạn cũng tăng lên khoảng 1,5 - 2 lần và tiến gần đến tỷ trọng của CO_2 ở trạng thái lỏng (H.4.3). Bằng cách thay đổi nhiệt độ hoặc áp suất, có thể thay đổi tỷ trọng cũng như các thông số vật lý khác của lưu chất siêu tới hạn, và do đó tính chất dung môi cũng thay đổi. Sự thay đổi này có ảnh hưởng trực tiếp lên các phản ứng hoặc các quá trình được thực hiện trong dung môi này. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy bằng cách không chế nhiệt độ và áp suất thích hợp, phản ứng thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn có độ chọn lọc tăng lên một cách đáng kể. Trong một số trường hợp, độ chọn lọc phản ứng đạt đến giá trị mà không thể đạt được nếu sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường (1, 3, 6).



Hình 4.4 Sự phụ thuộc độ tan phần mol của benzoic acid trong CO_2 siêu tới hạn theo nhiệt độ và áp suất

Việc tăng áp suất của lưu chất siêu tới hạn cũng dẫn đến độ tan của tác chất hay xúc tác trong đó cũng sẽ tăng lên. Ví dụ, sự phụ thuộc độ tan phần mol của benzoic acid trong CO_2 siêu tới hạn vào nhiệt độ và áp suất được thể hiện ở đồ thị trên hình 4.4. Trong đó, khi vượt qua một vùng áp suất nhất định, độ tan của benzoic acid sẽ tăng lên khi nhiệt độ hoặc áp suất

của dung môi CO_2 siêu tới hạn tăng lên. Khi thực hiện quá trình trong CO_2 siêu tới hạn, cần phải điều chỉnh áp suất thích hợp để có độ tan hợp lý. Độ tan của tác chất trong lưu chất siêu tới hạn sẽ quyết định áp suất thấp nhất có thể sử dụng cho quá trình với tác chất liên quan. Trong khi đó, áp suất cao nhất được lựa chọn cho quá trình thường được quyết định bởi yếu tố kinh tế, do áp suất cao sẽ tăng chi phí cho quá trình một cách đáng kể. Và do đó đôi khi người ta khuyên rằng nếu không có sự khác biệt đáng kể khi thực hiện phản ứng trong lưu chất siêu tới hạn so với dung môi thông thường thì không nên sử dụng điều kiện siêu tới hạn. Lưu chất siêu tới hạn chỉ nên được sử dụng khi phản ứng ở điều kiện đó thật sự có những ưu điểm nổi bật so với phản ứng ở điều kiện thông thường (6).

Bảng 4.3 Độ tan phần mol của một số xúc tác phức kim loại trong CO_2 siêu tới hạn

Phức	P, atm	T, °C	d, g mL ⁻¹	x
TiCl_4	100	76	0,23	0,09
$\text{Cr}(\text{acac})_3$	200	60	0,73	$1,2 \times 10^{-4}$
$\text{Cr}(\text{acac})_3$	200	40	0,85	$1,1 \times 10^{-4}$
$\text{Cr}(\text{acacBr})_3$	200	40	0,85	$1,3 \times 10^{-5}$
$\text{Cr}(\text{thd})_3$	200	40	0,85	$4,5 \times 10^{-3}$
$\text{mer-Cr}(\text{tfa})_3$	200	40	0,85	$2,0 \times 10^{-3}$
$\text{fac-Cr}(\text{tfa})_3$	200	40	0,85	$1,4 \times 10^{-3}$
$\text{Mo}(\text{CO})_6$	103	51	0,39	$9,2 \times 10^{-3}$
$\text{Mn}(\text{acac})_3$	290	60	0,83	$1,9 \times 10^{-7}$
$\text{Mn}(\text{acac})_2$	290	60	0,83	$8,5 \times 10^{-8}$
$\text{CpMn}(\text{CO})_3$	100	40	0,62	$8,1 \times 10^{-3}$
$\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$	241	50	0,83	$4,0 \times 10^{-3}$
$\text{Co}(\text{fddc})_2$	100	50	0,41	$8,8 \times 10^{-5}$
$\text{Co}(\text{ddc})_2$	100	50	0,41	$2,6 \times 10^{-7}$
$\text{Co}(\text{acac})_3$	290	60	0,83	$9,4 \times 10^{-8}$
$\text{Co}(\text{acac})_2$	290	60	0,83	$5,2 \times 10^{-8}$
$\text{Ni}(\text{fddc})_2$	100	50	0,41	$7,9 \times 10^{-5}$
$\text{Ni}(\text{ddc})_2$	100	50	0,41	$9,4 \times 10^{-8}$
$\text{Ni}(\text{hfa})_2$	200	60	0,73	$4,9 \times 10^{-4}$
$\text{NiCl}_2[\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3]_2$	220	45	0,83	$3,6 \times 10^{-6}$

Cu(fddc) ₂	100	50	0,41	$1,0 \times 10^{-4}$
Cu(ddc) ₂	100	50	0,41	$1,2 \times 10^{-7}$
Cu(acac) ₂	290	60	0,83	$4,3 \times 10^{-8}$
Cu(acac) ₂	200	40	0,85	$1,8 \times 10^{-5}$
Cu(bzac) ₂	200	40	0,85	$6,0 \times 10^{-6}$
Cu(tfbzm) ₂	200	40	0,85	$2,1 \times 10^{-5}$
Cu(dmhd) ₂	200	40	0,85	$2,1 \times 10^{-4}$
Cu(dibm) ₂	200	40	0,85	$4,6 \times 10^{-4}$
Cu(thd) ₂	200	40	0,85	$5,8 \times 10^{-4}$
Cu(tod) ₂	200	40	0,85	$1,1 \times 10^{-3}$
Cu(hfa) ₂	200	40	0,85	$3,8 \times 10^{-3}$
Cu(tfa) ₂	200	40	0,85	$4,2 \times 10^{-4}$
Cu(hfa) ₂ .H ₂ O	100	40	0,62	$8,1 \times 10^{-3}$
Zn[SCSN(<i>n</i> -C ₄ H ₉) ₂] ₂	237	55	0,80	$3,0 \times 10^{-5}$
Zn[SCSN(C ₂ H ₅) ₂] ₂	237	55	0,80	$1,9 \times 10^{-6}$
Zn[SCSNC ₄ H ₈] ₂	237	55	0,80	$2,8 \times 10^{-7}$
Zn(acac) ₂	290	60	0,83	$2,1 \times 10^{-7}$
Hg(fddc) ₂	100	50	0,41	$5,5 \times 10^{-4}$
Hg(ddc) ₂	100	50	0,41	$9,0 \times 10^{-7}$

Viết tắt: acac, pentane-2,4-dionate; acacBr, 3-bro-mopentane-2,4-dionate; bzac, 1-phenylpentane-1,3-dionate; ddc, diethyldithiocarbamate; dibm, 2,6-dimethylheptane-3,5-dionate; dmhd, 1,1-dimethylhexane-3,5-dionate; fddc, bis (tri-fluoroethyl) dithiocarbamate; hfa, 1,1,1,6,6,6-hexafluoropentane-2,4-dionate; tfa, 1,1,1-trifluoropentane-2,4-dionate; tfbzm, 1,1,1-trifluoro-4-phenylbutane-2,4-dionate; thd, 2,2,6,6-tetra-methylheptane-3,5-dionate; tod, 2,2,7-trimethyloctane-3,5-dionate; tta, 1-thienyl-4,4,4-trifluoropentane-1,3-dionate.

Như đã giới thiệu, trong các lưu chất siêu tới hạn thường gặp, CO₂ có điểm tới hạn với nhiệt độ và áp suất tương đối thấp và thích hợp làm dung môi cho phản ứng, đặc biệt là các phản ứng sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp. CO₂ siêu tới hạn là dung môi kém phân cực, nên chỉ hòa tan tốt các tác chất và xúc tác kém phân cực. Độ tan phần mol xác định được của các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp thường gặp trong CO₂ siêu tới hạn được giới thiệu ở bảng 4.3. Một số xúc tác phức kim loại chuyển tiếp khác mặc dù tan trong CO₂ siêu tới hạn nhưng các số liệu định lượng độ tan của chúng vẫn chưa được xác định chính xác. Ví dụ, các phức trên cơ sở

phosphine, porphyrin, metallocenes, carbonyl, oxinate... Các loại xúc tác phức phân cực, xúc tác phức có tích điện, hoặc xúc tác phức với ligand chứa nhiều vòng thơm có các nhóm thế khác nhau thường có độ tan trong CO_2 siêu tới hạn tinh khiết rất thấp, và thường không được sử dụng trực tiếp làm xúc tác cho các phản ứng trong CO_2 siêu tới hạn (6).

Có nhiều biện pháp được thực hiện để tăng độ tan của các phức kim loại chuyển tiếp trong CO_2 siêu tới hạn, nhằm có thể sử dụng các xúc tác này một cách hiệu quả hơn. Một trong những biện pháp này là biến đổi cấu trúc của ligand theo hướng tăng độ tan trong CO_2 siêu tới hạn. Ví dụ, các ligand chứa nhiều vòng thơm với các nhóm thế khác nhau được thay thế bằng các ligand chứa gốc alkyl không phân cực sẽ làm tăng độ tan xúc tác trong CO_2 siêu tới hạn lên một cách đáng kể. Các kết quả nghiên cứu trước đây cũng cho thấy rằng độ tan của xúc tác phức nói trên trong CO_2 siêu tới hạn sẽ càng được cải thiện hơn nếu thay gốc alkyl bằng gốc perfluoroalkyl. Ảnh hưởng lên độ tan này rất lớn, ví dụ độ tan của phức $\text{Cu}(\text{hfacac})_2$ trong CO_2 siêu tới hạn cao hơn 200 lần so với phức $\text{Cu}(\text{acac})_2$, trong đó acac là pentane-2,4-dionate và hfacac là bis(1,1,1,6,6,6-hexafluoropentane-2,4-dionate). Các kim loại chuyển tiếp có số oxy hóa cao sẽ có khả năng kết hợp với nhiều gốc fluoroalkyl dạng anion, do đó độ tan sẽ tăng lên: độ tan của phức hfacac của kim loại M^{3+} lớn hơn trường hợp M^{2+} (7).

Thêm một đuôi 'ái CO_2 ' (CO_2 - philic) như polyfluoroalkyl, fluoro ether, silicone... vào các nhóm thế trên vòng thơm của ligand cũng sẽ tăng độ tan của phức kim loại chuyển tiếp tương ứng lên một cách đáng kể. Chiều dài của phần polyfluoroalkyl càng lớn, độ tan của xúc tác phức tương ứng càng tăng. Khi thêm các gốc fluoroalkyl như vậy, hai nguyên tử carbon đầu tiên gần với tâm xúc tác thường không chứa các nguyên tử fluorine nhằm mục đích hạn chế đến mức thấp nhất ảnh hưởng hút điện tử của chúng lên hoạt tính của xúc tác. Nhóm nghiên cứu của tác giả Leitner đã công bố các kết quả nghiên cứu của mình liên quan đến vấn đề này, trong đó phức $\text{Rh}(\text{hfacac})(\text{R}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PR}_2)$ không tan trong CO_2 siêu tới hạn khi R là gốc phenyl; tan một ít khi R là gốc cyclohexyl; và độ tan này sẽ tăng lên bảy lần khi R là $\text{C}_6\text{H}_4\text{-(p)-(CH}_2)_2(\text{CF}_2)_7\text{CF}_3$. Một số ligand họ phosphine chứa fluorine như $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_3\text{-3,5-(CF}_2)_2)_3$, $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13})_2$ cũng được sử dụng nhằm tăng cường độ tan của xúc tác phức tương ứng trong CO_2 siêu tới hạn. Ngoài ra, các ligand giàu fluorine này còn được sử dụng cho phản ứng thực hiện trong các hệ fluorous hai pha, trong đó dung môi cũng là những loại giàu fluorine (6, 8).

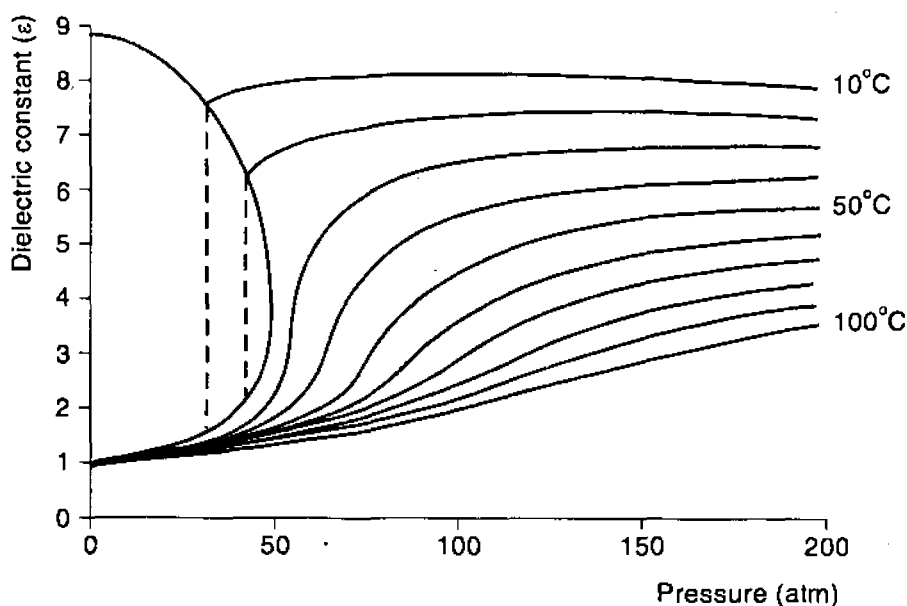
Một vài biện pháp khác đôi khi có thể được thực hiện nhằm tăng cường độ tan của xúc tác trong CO_2 siêu tới hạn. Các xúc tác phức tích điện thường rất khó tan trong CO_2 siêu tới hạn, tuy nhiên nếu lựa chọn phần

anion thích hợp, cũng có thể làm tăng độ hòa tan. Ví dụ, đối với các xúc tác phức rhodium dạng cation, có thể sử dụng các anion như $[(3,5-(\text{CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3)_4\text{B}]^-$ (thường được viết tắt là 'BarF⁻') hoặc anion như CF_3SO_3^- để làm tăng độ tan của xúc tác phức trong CO_2 siêu tới hạn. Các kết quả nghiên cứu trước đây còn cho thấy khi có mặt các cation như tetraalkylammonium hay morpholinium, độ tan của các xúc tác phức tương ứng trong CO_2 siêu tới hạn tăng lên một cách đáng kể. Cation dạng perfluorotetraalkylammonium sẽ có hiệu quả tốt hơn. Bên cạnh đó, sử dụng thêm các chất hoạt động bề mặt thích hợp cũng sẽ làm tăng độ tan của những chất phân cực ái nước trong CO_2 siêu tới hạn. Thông thường người ta sử dụng các chất hoạt động bề mặt có chứa thêm phần ái CO_2 trên cơ sở siloxane hoặc các gốc chứa nhiều nguyên tử fluorine (9).

Một phương pháp khác có thể được sử dụng nhằm làm tăng độ tan của các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp trong CO_2 siêu tới hạn là việc sử dụng thêm đồng dung môi (*cosolvent*). Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy sử dụng thêm 5% methanol làm đồng dung môi, độ tan của phức thủy ngân với ligand là bis(diethyldithiocarbamate) tăng lên bốn lần trong CO_2 siêu tới hạn. Một ví dụ khác, phức của nikel với một số ligand họ tetraamine vòng như 5,7,12,14-tetramethyl-2,3,9,10-dibenzo[*b,i*][1,4,8,11]tetraazacyclotetradecine, bình thường phức nikel này hầu như không tan trong CO_2 siêu tới hạn tinh khiết. Tuy nhiên, khi sử dụng thêm 10% methanol làm đồng dung môi, độ tan của phức tăng lên một cách đáng kể. Cũng cần lưu ý rằng, tính chất của CO_2 siêu tới hạn sẽ thay đổi một cách đáng kể khi có mặt đồng dung môi hay tác chất khác. Trong trường hợp đồng dung môi hoặc tác chất có mặt với lượng lớn, có thể hỗn hợp sẽ không còn ở trạng thái siêu tới hạn nữa, và cần hết sức cẩn thận khi xếp loại môi trường phản ứng là siêu tới hạn trong những trường hợp này (3, 6). Một điểm bất lợi khác khi sử dụng thêm đồng dung môi là lượng dung môi hữu cơ thêm vào càng lớn, ý nghĩa "dung môi xanh" của CO_2 siêu tới hạn càng giảm. Nguyên nhân của điều này là do các quá trình có mặt các dung môi hữu cơ thông thường sẽ gây ra những bất lợi liên quan đến vấn đề cháy nổ, an toàn lao động, tăng lượng chất thải độc hại... như đã trình bày trước đây.

Các lưu chất siêu tới hạn giống lưu chất thể khí ở điểm chúng hầu như không có sức căng bề mặt, và chúng khuếch tán một cách nhanh chóng để chiếm hầu hết thể tích của hệ thống chứa. Điều này có nghĩa là nếu có mặt thêm một chất khí trong lưu chất siêu tới hạn, chất khí này cũng sẽ khuếch tán để chiếm toàn bộ thể tích hệ thống chứa, và hai lưu chất này sẽ hoàn toàn trộn lẫn vào nhau. Có thể nói các chất khí tan hoàn toàn trong các lưu chất siêu tới hạn. Đây là điểm khác biệt hoàn toàn với hiện tượng các chất khí tan vào các dung môi hữu cơ dạng lỏng, trong đó độ tan của khí

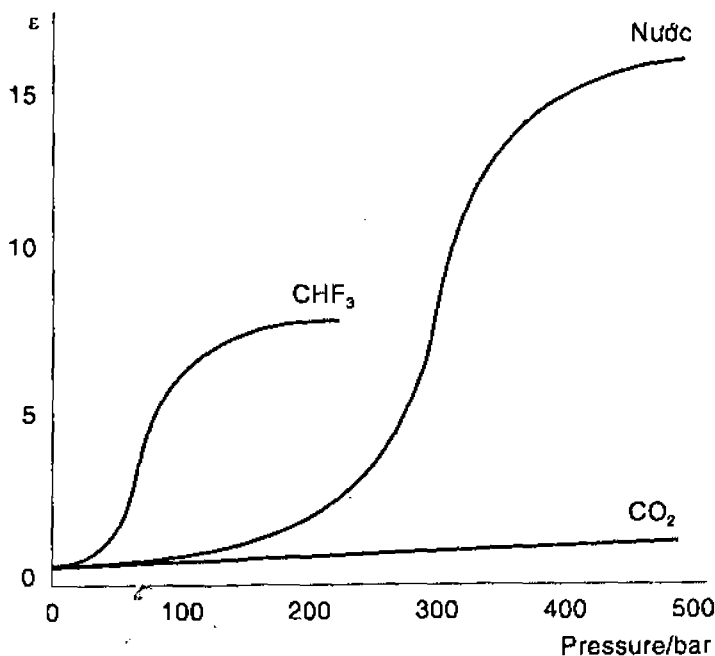
trong pha lỏng rất thấp và độ tan này giảm dần khi nhiệt độ pha lỏng tăng lên. Ví dụ như đã giới thiệu, ở nhiệt độ 50°C, nồng độ H_2 trong một hỗn hợp siêu tới hạn gồm có H_2 ở áp suất 85 bar và CO_2 ở áp suất 120 bar là 3,2M; trong khi nồng độ H_2 trong tetrahydrofuran (THF) ở cùng áp suất chỉ vào khoảng 0,4M. Chính vì vậy, việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi cho phản ứng sẽ đặc biệt có ý nghĩa đối với các quá trình phản ứng truyền thống thực hiện ở hai pha lỏng - khí. Ví dụ các phản ứng như hydrogen hóa, hydroformyl hóa... là những phản ứng có sử dụng pha khí - lỏng, tốc độ phản ứng sẽ được tăng cường khi quá trình được thực hiện ở điều kiện siêu tới hạn.



Hình 4.5 Sự phụ thuộc của hằng số điện môi vào nhiệt độ và áp suất của fluorine siêu tới hạn

Bên cạnh đó, các thông số hóa lý khác như hằng số điện môi, độ nhớt... là hàm số của tỷ trọng. Do tỷ trọng phụ thuộc rất nhiều vào áp suất, các thông số hóa lý này cũng sẽ phụ thuộc nhiều vào áp suất. Một trong những thông số thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu về lưu chất siêu tới hạn là hằng số điện môi. Hằng số điện môi không những là thông số hóa lý quan trọng cho CO_2 siêu tới hạn mà còn quan trọng cho tất cả các dung môi khác, dù tồn tại ở bất cứ trạng thái nào. Mặc dù gọi là “hằng số”, nhưng giá trị hằng số điện môi của rất nhiều lưu chất siêu tới hạn lại hoàn toàn không phải là một “hằng số” mà sẽ biến thiên theo áp suất và nhiệt độ. Ví dụ sự phụ thuộc của hằng số điện môi vào nhiệt độ và áp suất của

fluoroform được mô tả ở đồ thị trên hình 4.5. Sự biến đổi của hằng số điện môi của các lưu chất siêu tới hạn phân cực như H_2O , NH_3 siêu tới hạn theo áp suất và nhiệt độ cũng lớn một cách đáng kể tương tự như vậy. Một điều may mắn là đối với lưu chất CO_2 siêu tới hạn hoặc các lưu chất không phân cực hay kém phân cực khác thì sự biến đổi hằng số điện môi không lớn lắm (H.4.6). Sự biến đổi của hằng số điện môi rõ ràng sẽ có ảnh hưởng đáng kể lên các phản ứng thực hiện trong môi trường đang xét, đặc biệt là các phản ứng có sử dụng xúc tác. Rất nhiều phản ứng có sử dụng các tác chất phân cực, hoặc có trạng thái chuyển tiếp hay sản phẩm trung gian phân cực, hình thành sản phẩm phân cực, sẽ phụ thuộc rất nhiều vào độ phân cực của môi trường phản ứng. Các phản ứng này sẽ có hiệu suất và độ chọn lọc phụ thuộc rất nhiều vào áp suất, đặc biệt là khi thực hiện trong các lưu chất siêu tới hạn phân cực (3, 6, 10).



Hình 4.6 Sự biến đổi hằng số điện môi của các lưu chất siêu tới hạn khác nhau theo áp suất

4.2.2 Quá trình phân riêng trong lưu chất siêu tới hạn

Cho đến ngày nay, các công trình nghiên cứu về lưu chất siêu tới hạn thường tập trung vào các quá trình tổng hợp hữu cơ, các quá trình trích ly, các quá trình tổng hợp hay xử lý vật liệu có sử dụng lưu chất siêu tới hạn. Số lượng công trình nghiên cứu về các quá trình phân riêng tách sản phẩm

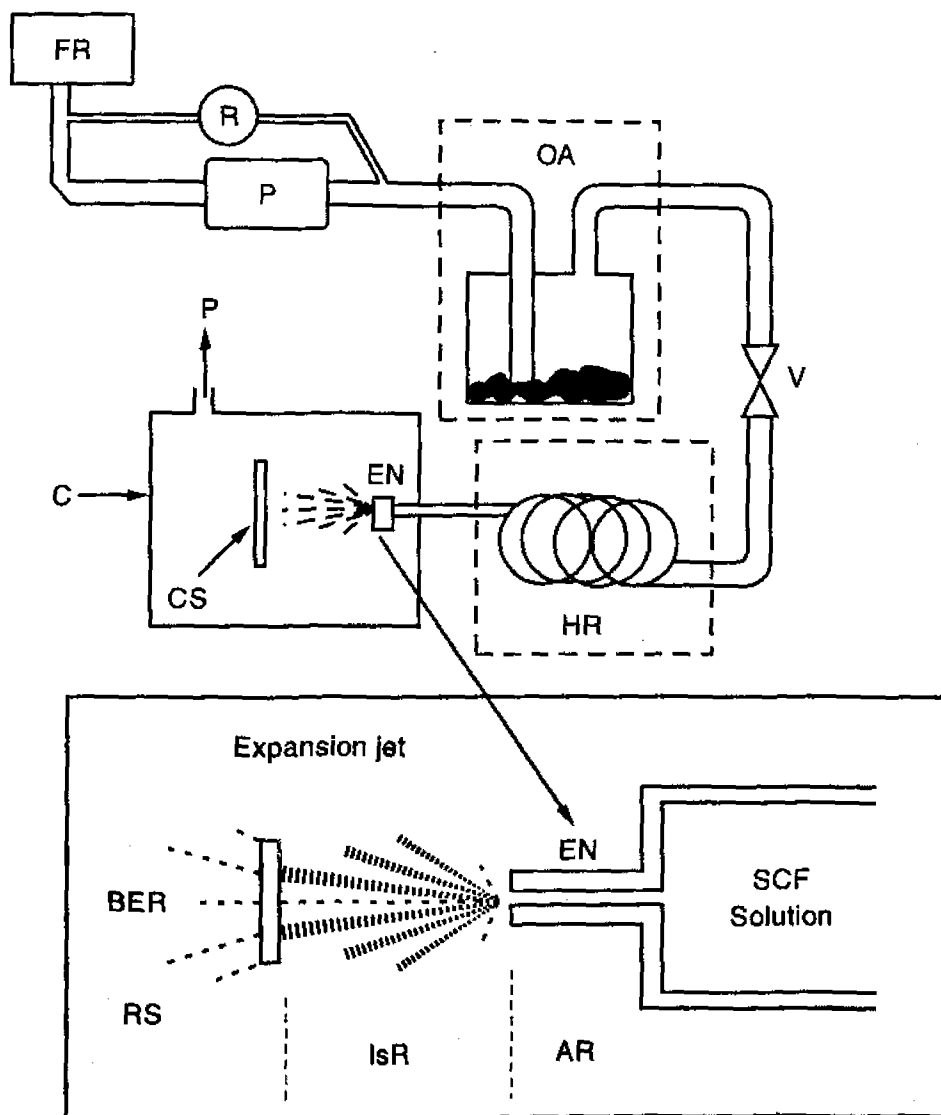
ra khỏi lưu chất siêu tới hạn thường khiêm tốn hơn. Phương pháp đơn giản nhất để phân riêng sản phẩm ra khỏi lưu chất siêu tới hạn là hạ nhiệt độ, và sau đó dùng thêm phương pháp lọc hoặc bốc hơi loại dung môi, nếu dung môi là chất lỏng ở điều kiện thường. Tuy nhiên đối với trường hợp sản phẩm dạng rắn, làm nguội nhanh sẽ không không chế được dạng thù hình hoặc kích thước hạt của vật liệu rắn thu được. Ngày nay, người ta có thể sử dụng một số kỹ thuật để có thể kết tủa sản phẩm rắn ra khỏi dung môi siêu tới hạn mà vẫn không chế được các đặc tính vật lý của sản phẩm.

Các kỹ thuật này bao gồm:

- Giãn nở nhanh (*rapid expansion of a supercritical solution* - RESS)
- Sử dụng lưu chất siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa (*antisolvent*)
- Kỹ thuật phun phân tán thích hợp (*atomization / nebulization*).

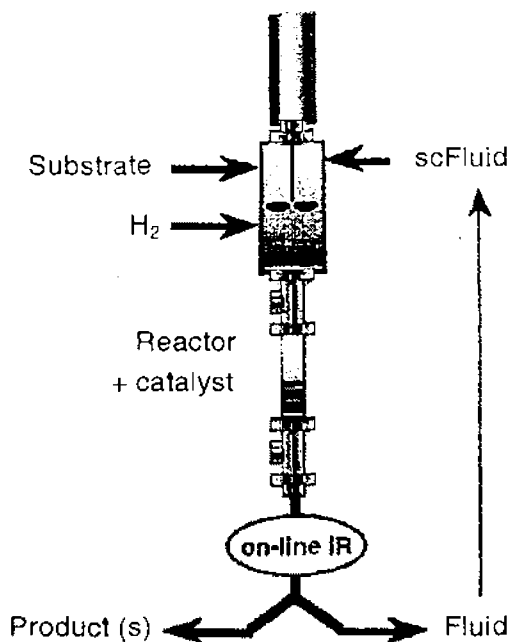
Ở đây sẽ giới thiệu sơ lược nguyên tắc chung của các kỹ thuật phân riêng này. Tùy từng trường hợp cụ thể mà sử dụng kỹ thuật thích hợp. Mặc dù không chỉ dành riêng cho CO₂ siêu tới hạn, và một số trường hợp không sử dụng cho CO₂ siêu tới hạn, các kỹ thuật này vẫn được giới thiệu ở đây nhằm giúp cho người đọc có một cái nhìn tổng quát về vấn đề này (4). Cần lưu ý ở đây chỉ giới thiệu những kỹ thuật cơ bản, ngày nay các kỹ thuật này có thể được biến đổi và cải tiến theo nhiều cách khác nhau cho phù hợp với từng điều kiện cụ thể (11).

Kỹ thuật RESS được sử dụng nhiều trong các quá trình hình thành các màng film mỏng, quá trình phân lập các hợp chất cơ kim không bền dễ phân hủy. Kỹ thuật RESS được phát triển bởi tác giả Smith và các cộng sự vào những năm 80 của thế kỷ 20. Tuy nhiên nó được xuất phát từ công trình của các tác giả Hannay và Hogarth, trong đó sự giãn nở của ethanol siêu tới hạn có hòa tan CoCl₂ đã hình thành chất rắn CoCl₂ có cấu trúc giống như tuyết. Vào những năm 1986/1987, tác giả Smith đã sử dụng một hệ thống thiết bị thí nghiệm để sản xuất ra rất nhiều các vật liệu dạng bột mịn dựa trên cơ sở giãn nở lưu chất siêu tới hạn (H.4.7). Hệ thống thiết bị tương đối đơn giản, bao gồm hai phần chính là phần bình chứa “dung dịch” siêu tới hạn và phần phun giãn nở. Tác giả cũng đã nghiên cứu ảnh hưởng của các thông số quá trình lên kích thước hạt và dạng thù hình của các vật liệu rắn được hình thành. Các nghiên cứu sau đó cũng cho thấy trong hầu hết các trường hợp, tốc độ phun và cấu tạo đầu phun sẽ quyết định kích thước hạt và dạng thù hình của vật liệu. Sử dụng phương pháp này, còn có thể tổng hợp được các vật liệu tổ hợp (*composite*) bằng cách đồng kết tủa hỗn hợp các chất rắn trong cùng một lưu chất siêu tới hạn (4).



Hình 4.7 Sơ đồ nguyên lý hệ thống RESS sử dụng cho nước siêu tới hạn

Các ký hiệu viết tắt: FR (fluid reservoir) - bình chứa lưu chất, R (pressure regulator) - bộ điều khiển áp suất, P (pump) - bơm, OA (optional autoclave) - thiết bị cao áp tự chọn, V (valve) - van, HR (heated region) - vùng gia nhiệt, EN (expansion nozzle) - vòi phun giãn nở, CS (collection surface) - bề mặt thu sản phẩm, C (collection chamber) - buồng thu sản phẩm, AR (adiabatic region) - vùng đoạn nhiệt, IsR (isentropic region) - vùng đẳng entropy, RS (RESS spray) - phun giãn nở nhanh, BER (background expansion region) - nền vùng giãn nở.

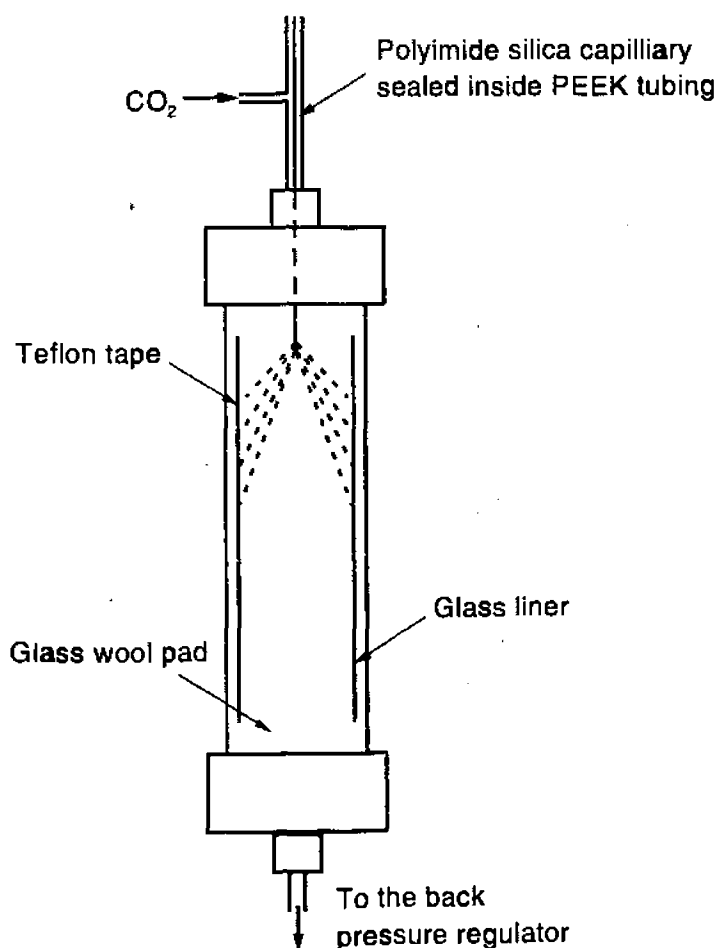


Hình 4.8 Quá trình phân riêng sản phẩm lỏng từ phản ứng hydrogen hóa thực hiện trong điều kiện sử dụng CO₂ siêu tới hạn

Ưu điểm của phương pháp RESS là sản phẩm rắn hình thành có độ phân bố kích thước hạt rất hẹp. Đây là điều hết sức quan trọng trong một số ngành công nghiệp, ví dụ công nghiệp dược phẩm, nơi mà kích thước các hạt rắn cần phải được đồng nhất đến mức cao nhất để bảo đảm quá trình hấp thu và lưu trữ của thuốc trong cơ thể phải được tối ưu. Một ưu điểm khác là quá trình RESS xảy ra nhanh và không cần phải sử dụng đến điều kiện chân không. Do đó, có thể phân lập được các hợp chất cơ kim với hệ ligand không bền, vốn không thể phân lập được từ các dung dịch thông thường bằng cách bốc hơi dung môi dưới áp suất chân không (12). Bên cạnh đó, các kết quả nghiên cứu còn cho thấy phương pháp RESS còn có thể được sử dụng để ổn định các phức cơ kim. Tuy nhiên phương pháp RESS có nhược điểm là chỉ có thể áp dụng cho các chất có khả năng tan được trong lưu chất siêu tới hạn. Do các chất rắn thường gặp có độ tan thấp trong các lưu chất siêu tới hạn, cần phải sử dụng một lượng lớn dung môi siêu tới hạn để điều chế được một lượng nhỏ các hạt rắn. Vì vậy, phương pháp này có chi phí cao và thường chỉ nên sử dụng trong phòng thí nghiệm, hoặc sử dụng trong một số lĩnh vực mà sản phẩm rắn có giá trị cao như lĩnh vực dược phẩm chẳng hạn.

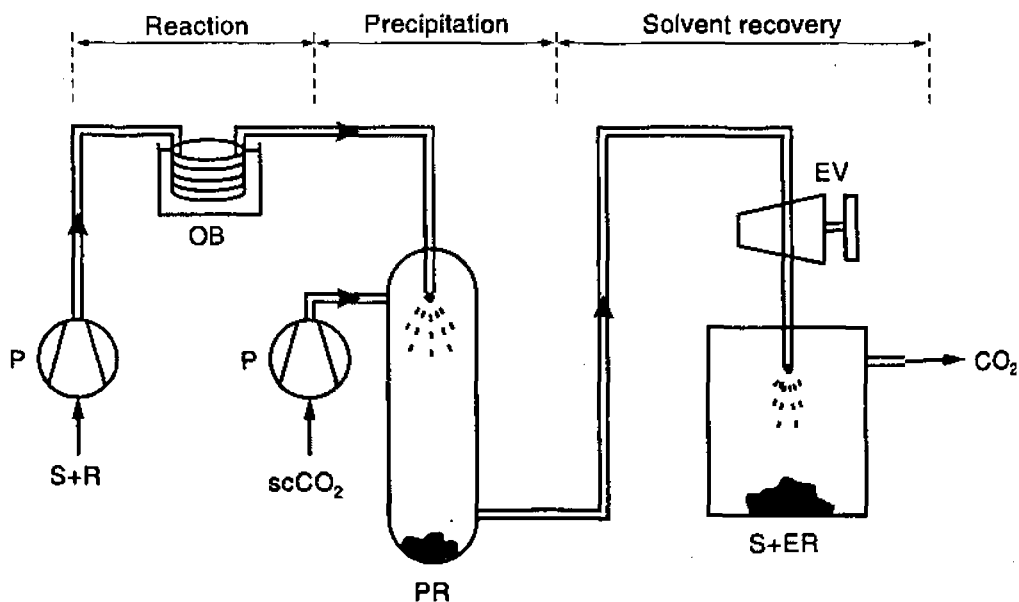
Đối với trường hợp cần phân riêng các sản phẩm lỏng ra khỏi lưu chất siêu tới hạn, vấn đề trở nên đơn giản hơn nhiều. Chỉ cần giảm áp suất xuống

dưới giá trị áp suất tới hạn tương ứng của lưu chất, quá trình tách pha sẽ xảy ra dễ dàng. Bên cạnh đó, độ tan của các chất lỏng trong lưu chất siêu tới hạn thường cao hơn nhiều lần so với các chất rắn, nên không cần phải sử dụng một lượng lớn dung môi siêu tới hạn. Vì vậy quá trình giảm áp suất để phân riêng sản phẩm lỏng có ưu điểm hơn so với trường hợp các sản phẩm rắn nói trên. Trong trường hợp sản phẩm là chất lỏng, dạng thù hình của sản phẩm cũng như kích thước hạt không còn là vấn đề cần phải được ưu tiên như trường hợp các sản phẩm rắn, vì vậy điều kiện quá trình cũng không còn phải quá nghiêm ngặt. Việc sử dụng quá trình giảm áp để phân riêng các sản phẩm lỏng như vậy được sử dụng nhiều trong các nghiên cứu về lĩnh vực này, đặc biệt là các quá trình phản ứng được thực hiện trong các hệ thống thiết bị liên tục (13). Quá trình phân riêng sản phẩm lỏng từ phản ứng hydrogen hóa trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn được mô tả ở hình 4.8 (14).



Hình 4.9 Sơ đồ nguyên lý hệ thống sử dụng lưu chất CO_2 siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa

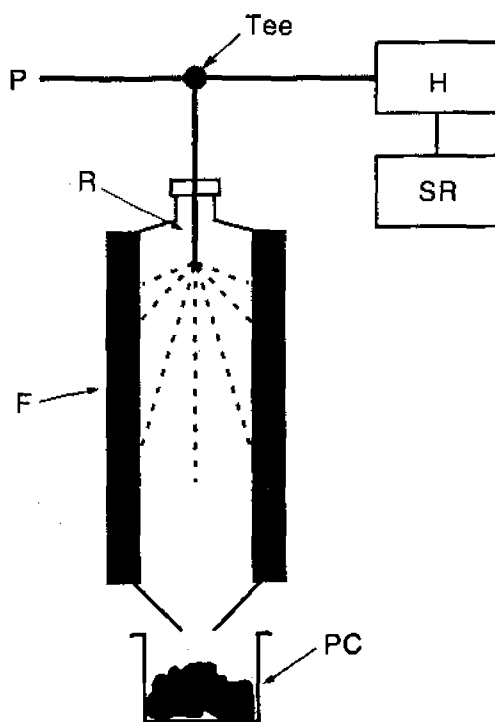
Một kỹ thuật khác được sử dụng trong các quá trình phân riêng sản phẩm liên quan đến lưu chất siêu tới hạn là sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa từ một dung dịch nào đó. Phương pháp này tương tự phương pháp kết tủa hoặc kết tinh truyền thống bằng một dung môi hữu cơ có độ phân cực khác hoàn toàn với độ phân cực của dung môi có trong một hệ dung dịch nào đó. Điểm khác biệt của phương pháp này so với phương pháp RESS nằm ở cấu trúc của đầu phun và buồng kết tủa. Hình 4.9 mô tả sơ đồ nguyên lý hệ thống sử dụng lưu chất CO_2 siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa, trong đó có sử dụng một lớp lót tháo ra được bằng thủy tinh (*glass liner*) nhằm mục đích có thể thu được các sản phẩm rắn mà không làm ảnh hưởng đến dạng thù hình hay kích thước hạt rắn. Ưu điểm của phương pháp này là có thể điều khiển được nhiệt độ, tỷ trọng và lưu lượng của CO_2 siêu tới hạn. Từ đó có thể khống chế được dạng thù hình và kích thước hạt của sản phẩm rắn thu được. Không chế được các thông số này là vấn đề hết sức quan trọng cho ứng dụng phương pháp trong công nghiệp dược phẩm, vật liệu điện hay vật liệu xúc tác (15, 16).



Hình 4.10 Sơ đồ nguyên lý hệ thống ROSA với CO_2 siêu tới hạn làm dung môi kết tủa

Các ký hiệu viết tắt: S + R (*solvent + reactant*) - dung môi và tác chất, P (*pump*) - bơm, OB (*oil bath*) - bể điều nhiệt bằng dầu, PR (*product*) - sản phẩm, EV (*expansion valve*) - van giãn nở, S + ER (*solvent + excess reactant*) - dung môi và tác chất dư.

Kết hợp phương pháp sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa với hệ thống thiết bị liên tục sẽ có kỹ thuật phân riêng ROSA (*reaction in organics with supercritical antisolvent*). Trong đó, phản ứng được thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường trong một thiết bị liên tục, và CO_2 siêu tới hạn được sử dụng làm dung môi kết tủa (H.4.10). Do CO_2 ở trạng thái siêu tới hạn phải được duy trì ở áp suất cao, các dung môi hữu cơ và tác chất phải được bơm vào ở áp suất cao đi qua thiết bị phản ứng dạng ống xoắn, được cấp nhiệt bằng một bể điều nhiệt. Dung dịch được làm nguội, đi qua ống mao quản, trộn lẫn với CO_2 siêu tới hạn trong bình kết tủa. Sản phẩm được tách ra ở dạng tinh thể rắn, trong khi lưu chất siêu tới hạn chứa tác chất dư sẽ được đưa vào bộ phận thu hồi và phân riêng bằng cách điều chỉnh áp suất. Trong các quá trình sử dụng CO_2 siêu tới hạn để kết tủa như vậy, yếu tố quyết định là độ tan của các dung môi liên quan trong lưu chất siêu tới hạn, để từ đó có thể xảy ra quá trình kết tủa.



Hình 4.11 Sơ đồ nguyên lý quá trình tổng hợp vật liệu hạt mịn bằng kỹ thuật phun phân tán

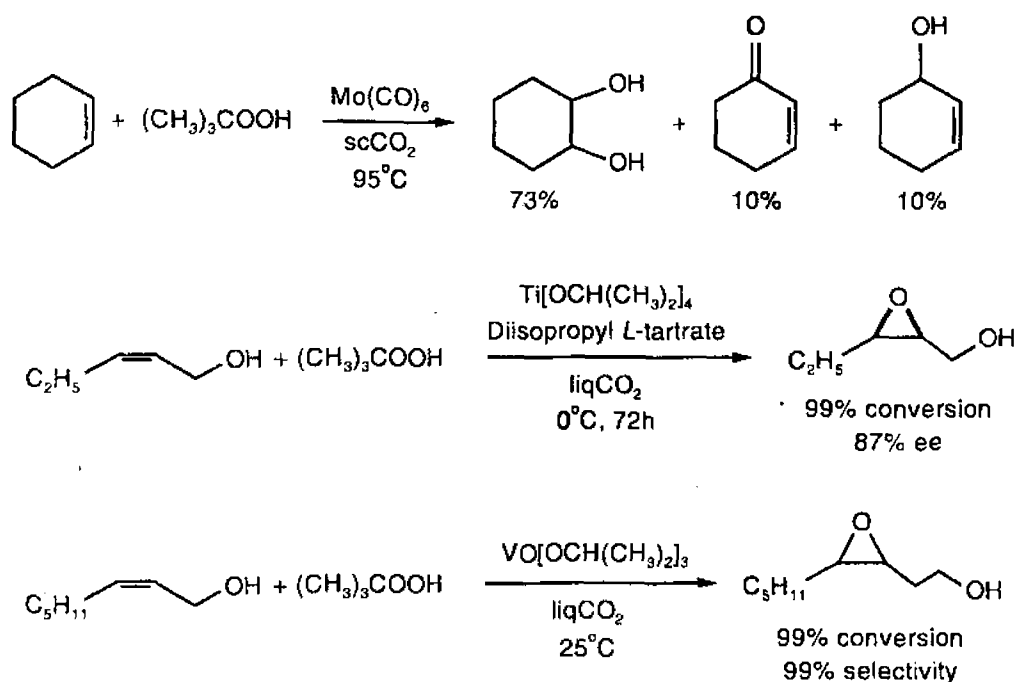
Các ký hiệu viết tắt: P (pump) - bơm CO_2 , H (HPLC pump) - bơm HPLC, SR (solution reservoir) - bể chứa dung dịch, R (restrictor) - bộ phận phun, PC (powder collector) - bộ phận thu sản phẩm dạng bột, F (furnace) - lò nung

Một kỹ thuật khác cũng được sử dụng trong các quá trình phân riêng liên quan đến lưu chất siêu tới hạn là kỹ thuật phun phân tán (*atomization / nebulization*). Khác với hai phương pháp đã giới thiệu ở trên, phương pháp này phân tán các thành phần hầu như không tan trong CO_2 siêu tới hạn. Thường thì CO_2 siêu tới hạn được tạo nhũ trong pha lưu chất, với quá trình giãn nở xảy ra qua một đầu phun tương tự như ở thiết bị giảm áp, CO_2 siêu tới hạn sẽ thoát ra khỏi hỗn hợp ngay lập tức và lưu chất còn lại sẽ được phân tán thành những giọt nhỏ. Phương pháp này được sử dụng khá rộng rãi trong công nghệ vật liệu vô cơ, ví dụ các quá trình tạo hạt, tạo lớp phủ hoặc phẩm màu dạng pigment. Sơ đồ nguyên lý của một hệ thống đơn giản sử dụng kỹ thuật này được mô tả ở hình 4.11. Hệ thống bao gồm một phần ống chữ T với thể tích chết (*dead volume*) rất nhỏ. Trong đó, CO_2 siêu tới hạn hoặc gần điểm tới hạn được trộn lẫn với một dung dịch chứa nước. Hỗn hợp sau đó được phun vào lò dạng ống (*tube-furnace*) đặt thẳng đứng, hình thành các hạt rắn. Phương pháp này được sử dụng để tổng hợp các vật liệu oxide kim loại dạng hạt, và cũng sử dụng để phân tán các dược phẩm tan trong nước (4, 17).

4.3 TỔNG HỢP HỮU CƠ TRONG CO_2 SIÊU TỚI HẠN

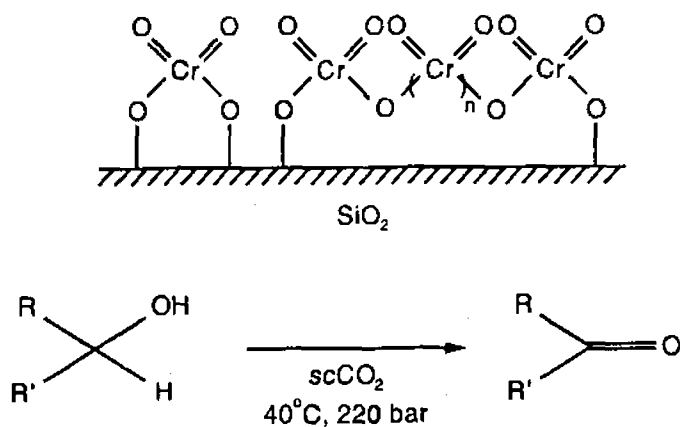
4.3.1 Các phản ứng oxy hóa - khử

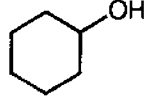
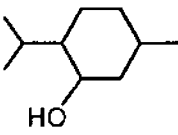
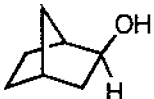
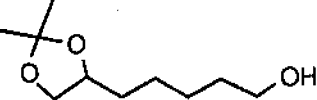
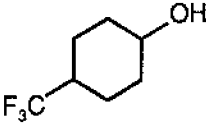
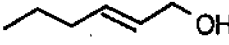
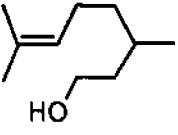
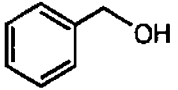
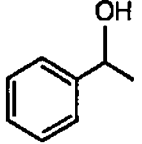
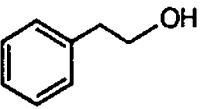
Ngày nay có rất nhiều phản ứng hữu cơ có thể thực hiện được trong dung môi CO_2 siêu tới hạn nhằm tận dụng được các ưu điểm của dung môi xanh này. Một trong những phản ứng được quan tâm nghiên cứu trong điều kiện siêu tới hạn là phản ứng oxy hóa với xúc tác kim loại chuyển tiếp. Nhóm nghiên cứu của tác giả Tumas đã thực hiện nhiều phản ứng oxy hóa khác nhau với tác nhân oxy hóa là *tert*-butyl peroxide trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn hoặc trong CO_2 lỏng (H.4.12) (18). Phản ứng oxy hóa cyclohexene đi qua giai đoạn hình thành sản phẩm trung gian là cyclohexene oxide, tuy nhiên chỉ phân lập được sản phẩm sau cùng là 1,2-cyclohexanediol với hiệu suất 73%, và các sản phẩm phụ ketone và alcohol họ allyl với hiệu suất khoảng 10% cho mỗi loại. Tác giả còn nghiên cứu thực hiện phản ứng oxy hóa các hợp chất allylic alcohol trong CO_2 lỏng. Các phản ứng được khảo sát đều cho độ chuyển hóa trên 99% và độ chọn lọc 87 - 99%. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ phản ứng của phản ứng trong CO_2 lỏng chỉ nhanh hơn các dung môi không phân cực như CCl_4 hoặc *n*-hexane, và thấp hơn trường hợp dung môi phân cực như acetonitrile. Mặc dù vậy, quá trình đã có các ưu điểm của một dung môi xanh mang lại so với các dung môi hữu cơ thông thường (6).



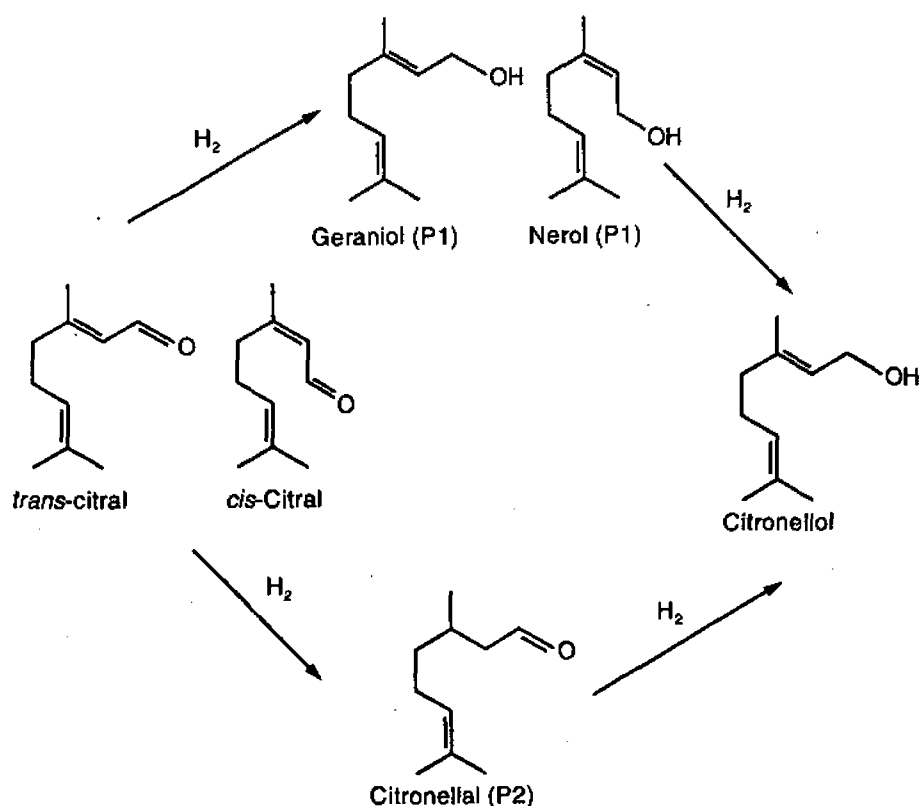
Hình 4.12 Một số phản ứng oxy hóa thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

Bảng 4.4 Phản ứng oxy hóa hợp chất alcohol thành hợp chất carbonyl sử dụng xúc tác trên cơ sở CrO₃ thực hiện trong dichloromethane và trong CO₂ siêu tới hạn



STT	Tác chất	Độ chuyển hóa (%)	
		CH ₂ Cl ₂	scCO ₂
1		82	94
2		75	83
3		75	80
4		76	77
5		25	93
6		25	46
7		53	50
8		93	91
9		67	56
10		88	92
11		85	93
12		20	89

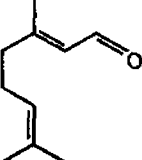
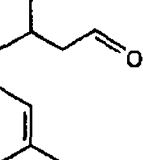
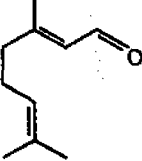
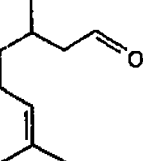
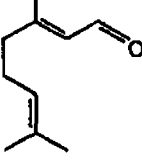
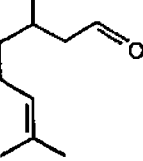
Tác giả Asensio đã nghiên cứu thực hiện các phản ứng oxy hóa các hợp chất alcohol bậc một và bậc hai thành các hợp chất carbonyl tương ứng trong CO₂ siêu tới hạn (bảng 4.4) (19). Tác nhân oxy hóa sử dụng cho quá trình là chromium trioxide cố định trên chất mang silica, nhằm tạo điều kiện thuận lợi hơn cho quá trình tách và tinh chế sản phẩm. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho tác chất tan trong CO₂ siêu tới hạn và hỗn hợp được bơm qua thiết bị phản ứng dạng ống chứa đầy tác nhân chromium trioxide cố định trên silica. Sản phẩm của phản ứng được tách ra bằng cách giảm áp suất để đưa CO₂ về dạng khí, trong đó pha chứa sản phẩm được làm lạnh bằng nitrogen lỏng để hạn chế quá trình thất thoát sản phẩm theo pha khí. Đối với các hợp chất alcohol bậc một, hầu như không thấy phản ứng phụ sinh ra sản phẩm carboxylic acid. Tác giả còn so sánh quá trình phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn với phản ứng trong dung môi dichloromethane. Kết quả cho thấy trong hầu hết các trường hợp được khảo sát, phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn cho độ chuyển hóa cao hơn. Bên cạnh đó, hàm lượng chromium nhiễm trong sản phẩm từ phương pháp sử dụng dichloromethane vào khoảng 45 - 940ppm, trong khi hàm lượng chromium trong sản phẩm từ điều kiện siêu tới hạn chỉ vào khoảng 0,8 - 1,7ppb.

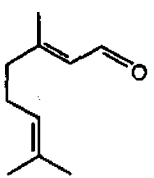
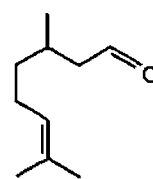
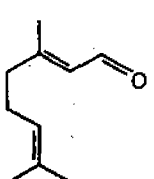
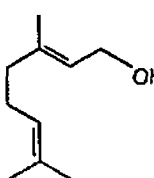
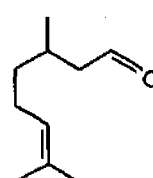
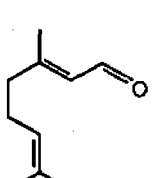
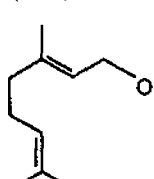
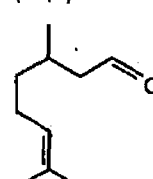
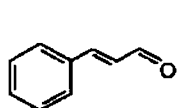
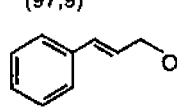
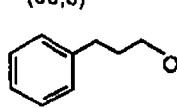
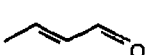
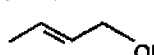
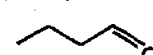
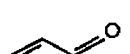
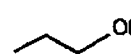


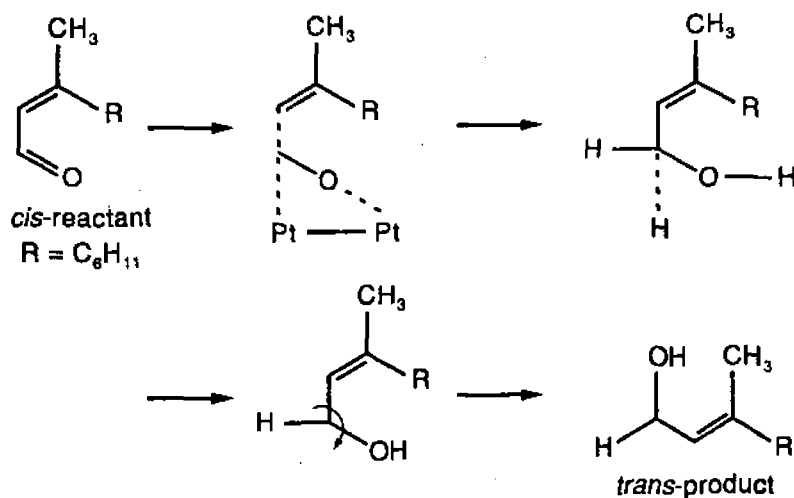
Hình 4.13 Các sản phẩm hình thành trong quá trình hydrogen hóa citral

Bên cạnh các phản ứng oxy hóa, rất nhiều nhóm nghiên cứu quan tâm đến phản ứng hydrogen hóa thực hiện trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn. Tác giả Ikushima đã nghiên cứu thực hiện phản ứng hydrogen hóa các hợp chất aldehyde bất bão hòa ở vị trí α , β thành các sản phẩm alcohol bất bão hòa trong CO_2 siêu tới hạn (H.4.13). Đây là những quá trình quan trọng trong sản xuất hóa chất tinh khiết, sản xuất các thành phần trong hương liệu và trong công nghệ dược phẩm. Mặc dù đã có rất nhiều quy trình đã được thử nghiệm với các điều kiện khác nhau, vấn đề bảo toàn được liên kết đôi $\text{C}=\text{C}$ trong phản ứng hydrogen hóa chọn lọc vào liên kết đôi $\text{C}=\text{O}$ vẫn còn gặp nhiều khó khăn. Trong nghiên cứu này, tác giả đã sử dụng các xúc tác nickel (0) và nickel (II) cố định trên chất mang silica họ MCM-41. Tác giả đã thực hiện phản ứng của nhiều hợp chất aldehyde bất bão hòa khác nhau trong CO_2 siêu tới hạn và trong các dung môi hữu cơ thông thường để so sánh. Kết quả nghiên cứu được giới thiệu ở bảng 4.5. Tác giả kết luận rằng chính tính chất có một không hai của CO_2 siêu tới hạn đã đóng vai trò quan trọng trong việc nâng cao hiệu suất và độ chuyển hóa của phản ứng so với trường hợp sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường (20).

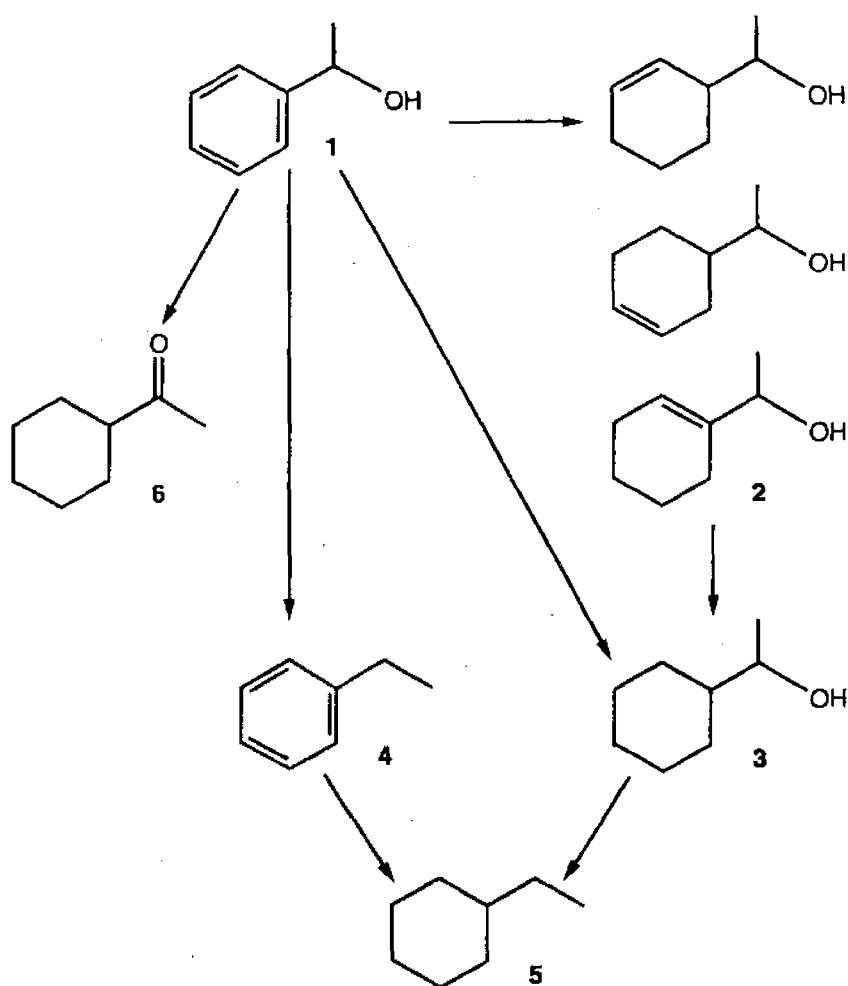
Bảng 4.5 Phản ứng hydrogen hóa các hợp chất aldehyde bất bão hòa trong CO_2 siêu tới hạn và trong các dung môi hữu cơ thông thường

STT	Tác chất	Dung môi	Độ chọn lọc (%)	
			Ni(II)	Ni(0)
1		Hexane	Không phản ứng	 (50,1)
2		Propanol	Không phản ứng	 (77,4)
3		Ethanol	Không phản ứng	 (80,6)

4		Toluene	Không phản ứng	 (100,0)
5		Toluene + CO ₂ (0,2MPa)	 (51,6)	 (99,5)
6		scCO ₂	 (97,9)	 (99,3)
7		scCO ₂	 (77,8)	 (100,0)
8		scCO ₂	 (83,0)	 (71,4)
9		scCO ₂	 (72,5)	 (86,5)



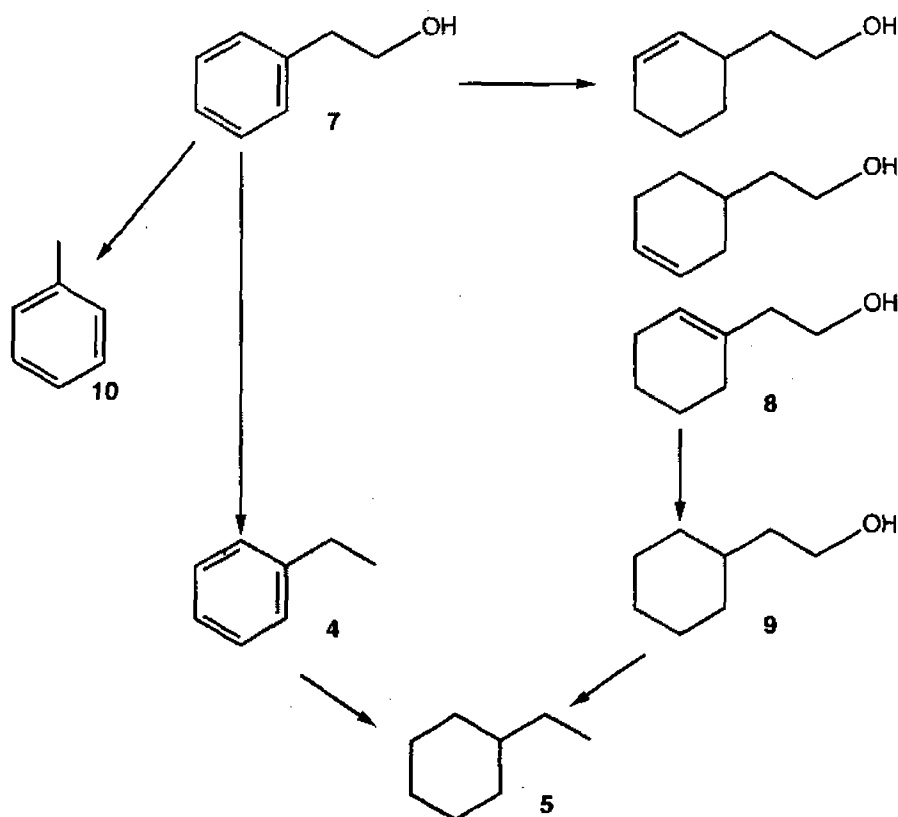
Hình 4.14 Cơ chế được đề nghị của phản ứng đồng phân hóa xảy ra trong quá trình hydrogen hóa citral thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn



Hình 4.15 Các phản ứng xảy ra trong quá trình hydrogen hóa 1-phenylethanol thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

Tác giả Ikushima sau đó tiếp tục nghiên cứu phản ứng hydrogen hóa citral thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn với xúc tác sử dụng là platinum cố định trên MCM-41. Trong đó, tác giả đã nghiên cứu tìm ra điều kiện phản ứng thích hợp để nâng cao hàm lượng đồng phân alcohol bất bão hòa dạng *trans*, và từ đó đề nghị ra cơ chế phản ứng tổng quát cho phản ứng trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn (H.4.14) (21). Xúc tác platinum được chọn thay cho nickel và các kim loại chuyển tiếp khác do kết quả của các nghiên cứu trước đó cho thấy xúc tác platinum có độ chọn lọc đối với liên kết đôi C=O tốt hơn so với liên kết đôi C=C. Kết quả nghiên cứu cho thấy có thể tăng cường tốc độ phản ứng đồng phân hóa alcohol bất bão hòa từ đồng phân *cis* (*nerol*) sang đồng phân *trans* (*geraniol*) trong quá trình hydrogen hóa citral chỉ bằng cách thay đổi tỷ trọng của dung môi CO₂ siêu

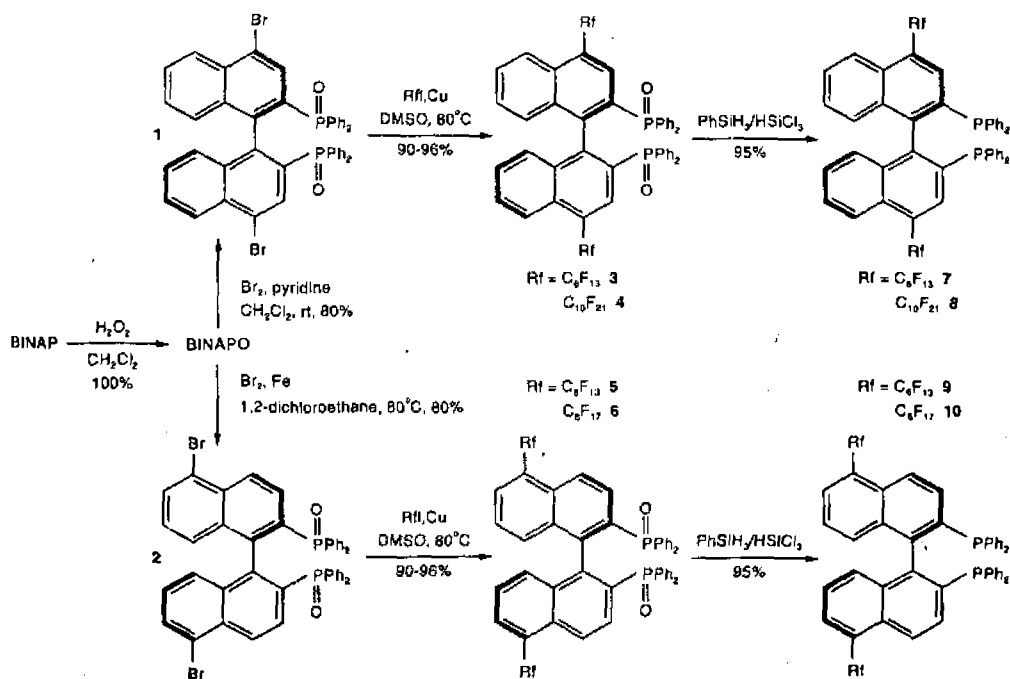
tới hạn. Ở điều kiện tối ưu tìm được, phản ứng hydrogen hóa citral thành geraniol có độ chọn lọc 98,8% và hiệu suất phản ứng 99,8%. Các yếu tố có ảnh hưởng lớn lên độ chọn lọc của phản ứng là áp suất CO₂ và áp suất hydrogen, nồng độ tác chất... Kết quả nghiên cứu còn cho thấy phản ứng đồng phân hóa xảy ra một cách đáng kể khi có mặt hydrogen trong hỗn hợp, và phản ứng đồng phân hóa này xảy ra nhanh hơn trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn so với trường hợp sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường khác như hexane, toluene, benzene, ethanol. Khác với quá trình thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường, các sản phẩm phụ của phản ứng hydrogen hóa citral hầu như hình thành với mức độ không đáng kể khi thực hiện quá trình trong CO₂ siêu tới hạn.



Hình 4.16 Các phản ứng xảy ra trong quá trình hydrogen hóa 2-phenylethanol thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

Phản ứng hydrogen hóa vòng benzene của các hợp chất thơm cũng là một phản ứng quan trọng trong công nghiệp sản xuất dung môi hoặc sản phẩm hóa chất trung gian không chứa hợp chất thơm (*aromatic-free*). Thực hiện phản ứng hydrogen hóa hợp chất thơm trong các dung môi hữu cơ

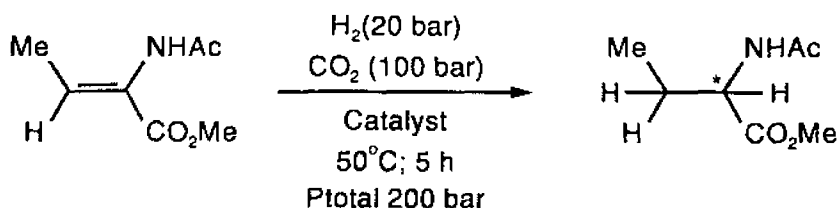
heptane. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn có độ chuyển hóa cao gấp đôi phản ứng trong *n*-heptane. Sản phẩm phản ứng hình thành trong CO₂ siêu tới hạn chủ yếu là decalin, trong khi phản ứng với *n*-heptane hình thành sản phẩm tetralin. Phản ứng hydrogen hóa 1-naphthol trong CO₂ siêu tới hạn xảy ra với sự hình thành chủ yếu các sản phẩm hydrogen hóa một phần là 2,3 và 4 (H.4.17) (23).



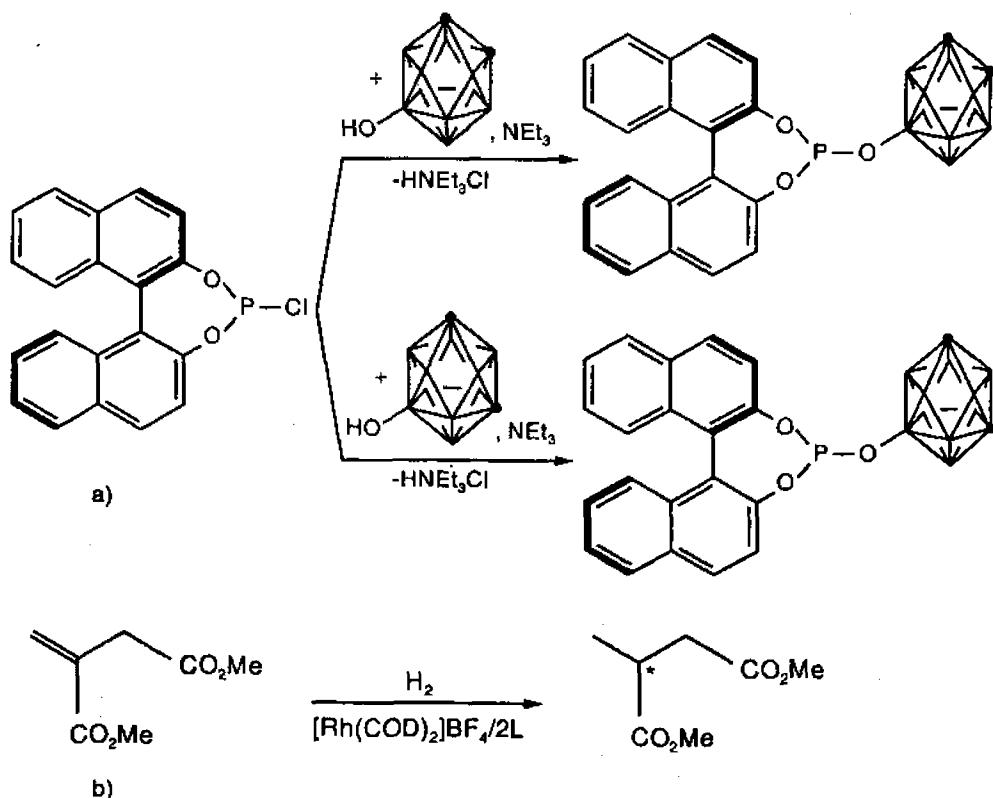
Hình 4.18 Tổng hợp ligand họ BINAP chứa nhiều nguyên tử fluorine sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng trong CO₂ siêu tới hạn

Bên cạnh các phản ứng hydrogen hóa nói trên, các phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng cũng đã và đang được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn. Tác giả Lemaire đã nghiên cứu tổng hợp ligand họ BINAP (2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl) chứa nhiều nguyên tử fluorine sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng trong CO₂ siêu tới hạn. Quy trình tổng hợp ligand bất đối xứng từ BINAP được mô tả ở hình 4.18, trong đó nhân BINAP được gắn thêm các gốc C₆F₁₃ hoặc C₁₀F₂₁ nhằm tăng cường tính "ái CO₂" cho ligand. Hệ ligand này được cho phản ứng với phức [RuCl₂(benzene)]₂ để điều chế xúc tác phức ruthenium tương ứng. Xúc tác này được sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng methyl-2-acetamidoacrylate trong điều kiện siêu tới hạn với áp suất CO₂ là 100 bar và áp suất hydrogen là 20 bar, ở nhiệt độ 50°C trong thời gian phản ứng 5h (H.4.19) (24). Hàm lượng xúc tác ruthenium sử dụng vào khoảng 0,2 mol%. Kết quả nghiên cứu cho thấy xúc tác này không đủ tan

trong CO_2 siêu tới hạn, do đó phản ứng hydrogen hóa hầu như không xảy ra đáng kể. Tuy nhiên, với sự có mặt của một đồng dung môi là 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol với thể tích chiếm 1,7% so với thể tích bình phản ứng, phản ứng xảy ra hoàn toàn với độ chuyển hóa 100% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm vào khoảng 63 - 64% ee, cao hơn 10% so với phản ứng sử dụng ligand truyền thống BINAP chưa biến tính. Thay đồng dung môi nói trên bởi trifluorotoluene trong điều kiện phản ứng tương tự, độ chọn lọc quang học của sản phẩm tăng lên 74% ee.

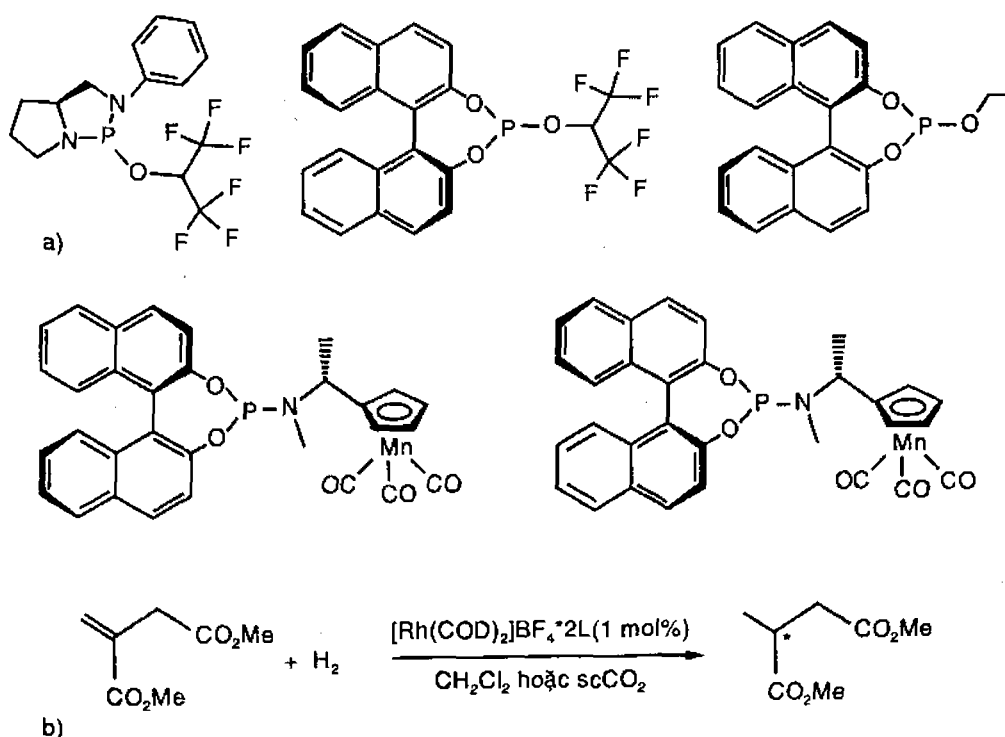


Hình 4.19 Phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng methyl-2-acetamidoacrylate thực hiện trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn



Hình 4.20 Tổng hợp ligand họ carboranylphosphite chứa các nhóm ortho- and meta-closo-dodecarboranyl (a) sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng dimethyl itaconate thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn (b)

Cũng nghiên cứu về phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng vào liên kết đôi C=C thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn, tác giả Lyubimov đã tổng hợp hệ ligand bất đối xứng họ carboranylphosphite chứa các nhóm *ortho*- and *meta*-*closo*-dodecarboranyl (H.4.20a). Các nhóm carborane được sử dụng cho xúc tác do có cấu trúc không gian rõ ràng và bền với các điều kiện phản ứng. Hệ ligand hình thành được tham gia phản ứng tạo phức với [Rh(COD)₂]BF₄ ngay trong quá trình hydrogen hóa bất đối xứng dimethyl itaconate thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (H.4.20b) (25). Tác giả còn thực hiện phản ứng hydrogen hóa trong dung môi dichloromethane nhằm so sánh với phản ứng trong điều kiện siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng đạt độ chuyển hóa 100% sau thời gian 17h đối với trường hợp sử dụng dung môi dichloromethane ở hàm lượng xúc tác 1 mol% rhodium. Trong khi đó, phản ứng thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn với hàm lượng xúc tác 0,5 mol% đạt độ chuyển hóa 100% sau thời gian 2h. Tuy nhiên, độ chọn lọc quang học của sản phẩm trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn đạt 93% ee, thấp hơn một ít so với phản ứng trong dichloromethane (99% ee). Mặc dù vậy, quá trình có nhiều ưu điểm do việc sử dụng dung môi xanh CO₂ siêu tới hạn mang lại, và tác giả đang tiếp tục nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả của quá trình.



Hình 4.21 Các ligand họ phosphate (a) sử dụng cho phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng dimethyl itaconate thực hiện trong dung môi CO₂ siêu tới hạn (b)

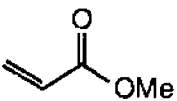
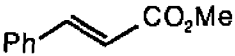
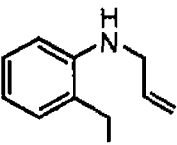
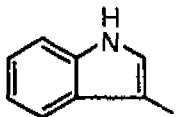
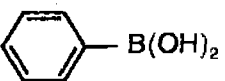
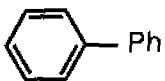
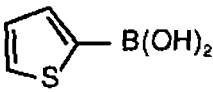
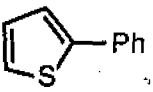
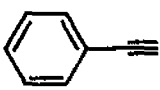
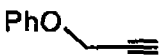
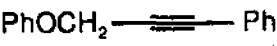
Tác giả Lyubimov sau đó tiếp tục nghiên cứu phản ứng hydrogen hóa bất đối xứng dimethyl itaconate thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn với các hệ xúc tác khác nhau trên cơ sở ligand họ phosphite (H.4.21a, b) (26). Các ligand họ phosphite có ưu điểm dễ tổng hợp, chi phí thấp và bền với các điều kiện phản ứng. Tác giả đã sử dụng năm ligand khác nhau, phản ứng với phức [Rh(cod)₂]BF₄ ngay trong quá trình hydrogen hóa để hình thành các xúc tác phức rhodium khác nhau cho phản ứng. Hai ligand đầu tiên có gắn thêm các nhóm hexafluorisopropyl nhằm tăng tính “ái CO₂” cho xúc tác phức tương ứng, từ đó tăng cường độ tan của xúc tác trong dung môi phản ứng. Ligand thứ ba không chứa các nguyên tử fluorine được sử dụng với mục đích so sánh. Ngoài ra, tác giả còn sử dụng thêm hai ligand họ phosphoramidite chứa các nhóm cymantrene dễ tan trong CO₂ siêu tới hạn. Phản ứng hydrogen hóa dimethyl itaconate được thực hiện trong dung môi dichloromethane và so sánh với dung môi là CO₂ siêu tới hạn với cùng một hàm lượng xúc tác sử dụng là 1 mol%. Cũng như nghiên cứu trước đó (25), phản ứng trong dichloromethane đạt độ chuyển hóa 100% sau thời gian phản ứng khoảng 14 - 36h, tùy thuộc vào điều kiện phản ứng; trong khi phản ứng thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn đạt độ chuyển hóa 100% chỉ sau thời gian 1,5 - 3h. Tuy nhiên, cũng như kết quả trước đó của nhóm nghiên cứu này (25), độ chọn lọc quang học của sản phẩm trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn thấp hơn khoảng 7% ee so với phản ứng trong dichloromethane.

4.3.2 Các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu

Như đã giới thiệu ở các chương trước, những phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon tiêu biểu đã và đang được quan tâm nghiên cứu là phản ứng ghép đôi Heck, phản ứng Suzuki, phản ứng Sonogashira, phản ứng Stille... do nhiều sản phẩm hóa chất tinh khiết hoặc các hóa chất có hoạt tính sinh học đã và đang được tổng hợp nhờ các phản ứng này. Theo sự phát triển của hóa học xanh, các dung môi xanh đã được nghiên cứu sử dụng thay cho các dung môi hữu cơ truyền thống như dimethylformamide (DMF). Một trong những lựa chọn đó là dung môi CO₂ siêu tới hạn. Tác giả Holmes đã nghiên cứu thực hiện các phản ứng ghép đôi carbon-carbon này trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn sử dụng xúc tác phức palladium họ phosphine (bảng 4.6) (27). Do các phức palladium thông thường ít tan trong CO₂ siêu tới hạn, tác giả đã đưa thêm các chuỗi fluoroalkyl chứa 13 hoặc 26 nguyên tử fluorine nhằm tăng cường độ tan của phức trong CO₂ siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng Heck thông thường và phản ứng Heck nội phân tử xảy ra trong CO₂ siêu tới hạn cho hiệu suất cao hơn so với phản ứng thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường. Phản ứng Suzuki và phản ứng Sonogashira thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn cho kết quả tương tự như trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường.

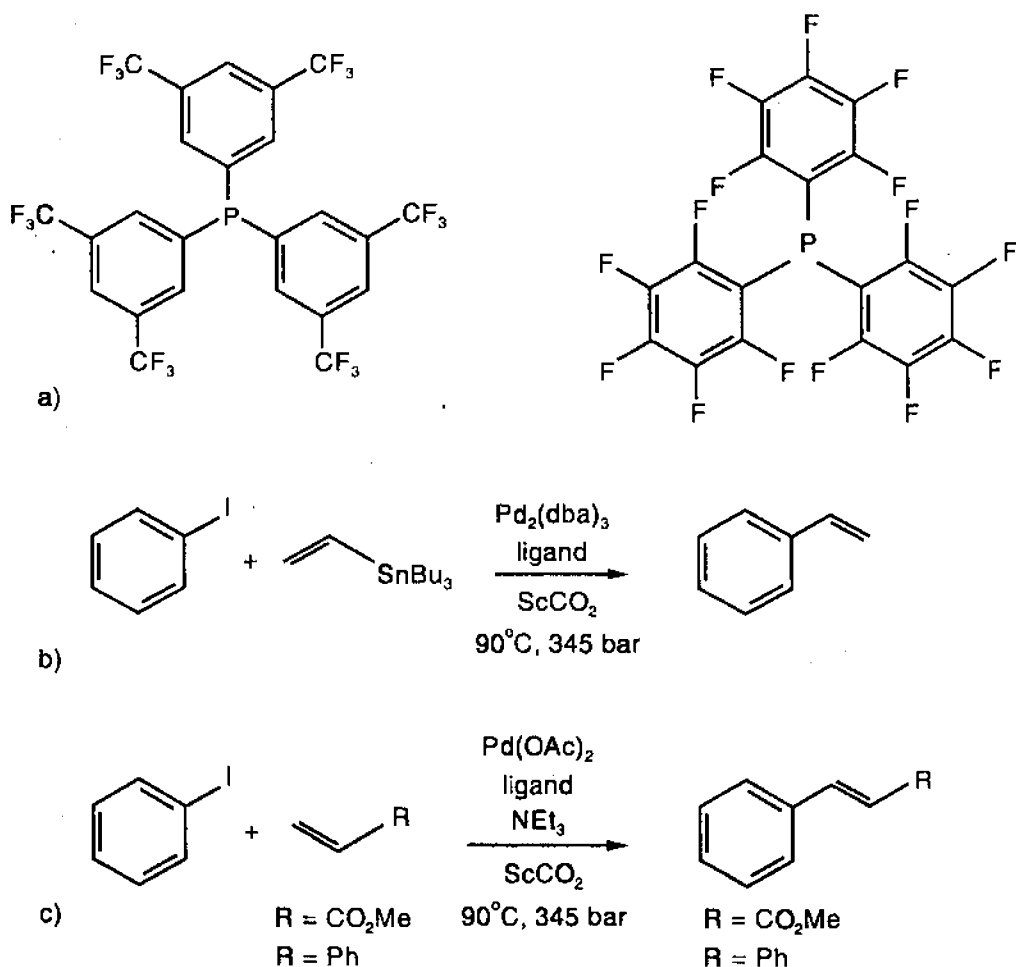
Thêm vào đó, quá trình tách và tinh chế sản phẩm đơn giản hơn nhiều, đi qua giai đoạn giảm áp để loại dung môi CO₂ như đã giới thiệu ở phần trước.

Bảng 4.6 Phản ứng ghép đôi Heck, Suzuki và Sonogashira sử dụng xúc tác palladium thực hiện trong dung môi CO₂ siêu tới hạn
(*L*: C₆F₁₃CH₂CH₂)_nPP_(3-n)) •

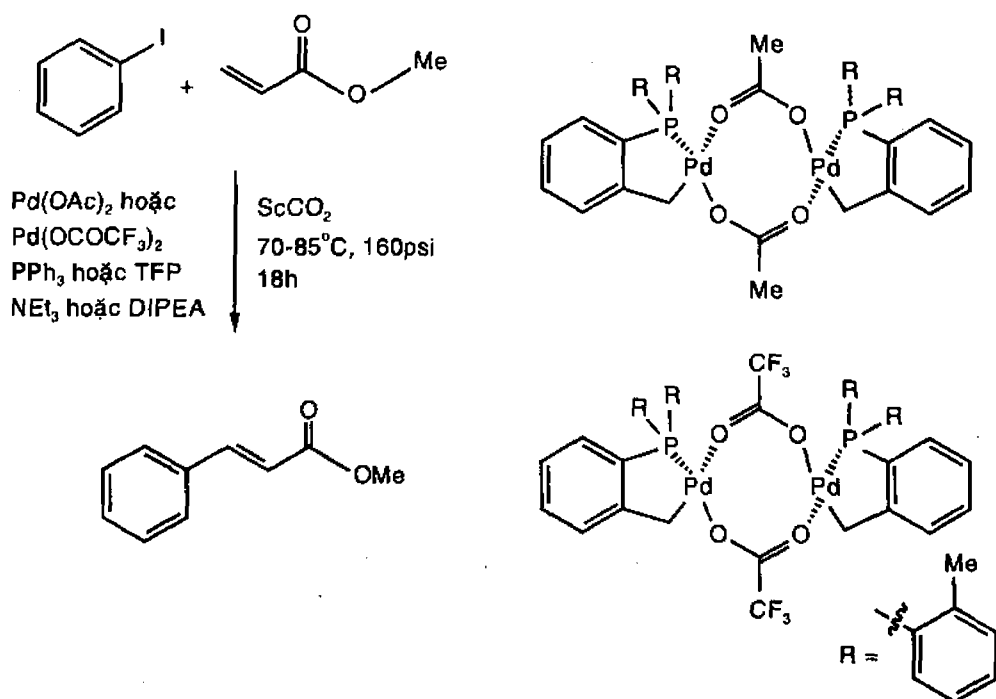
STT	Tác chất 1	Tác chất 2	Sản phẩm	Xúc tác	Hiệu suất (%)
1	PhI			PdL ₂ (OAc) ₂	91
2	---			PdL ₂ (OAc) ₂	37
3	PhI			PdL ₂ Cl ₂	52
4	PhI			PdL ₂ Cl ₂	49
5	PhI			PdL ₂ Cl ₂	62
6	PhI			PdL ₂ Cl ₂	18

Trong cùng khoảng thời gian đó, tác giả Tumas cũng đã nghiên cứu phản ứng ghép đôi carbon-carbon thuộc loại Heck và Stille, thực hiện trong dung môi CO₂ siêu tới hạn (H.4.22) (28). Phản ứng ghép đôi Stille giữa iodobenzene và vinyl(tributyl)tin được khảo sát bằng cách sử dụng nguồn palladium là Pd₂(dba)₃ với các ligand có cấu trúc khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy bản chất của ligand có ảnh hưởng lớn đến hiệu quả của phản ứng, do ảnh hưởng cả về hiệu ứng điện tử và độ tan của xúc tác palladium tương ứng trong CO₂ siêu tới hạn. Với ligand là triphenylphosphine khó tan trong CO₂ siêu tới hạn, phản ứng Stille đạt độ chuyển hóa 49%, chỉ tăng nhẹ so với trường hợp không sử dụng ligand.

Tuy nhiên, với ligand là tris(2-furyl)phosphine, độ chuyển hóa của phản ứng tăng đến 86%, và với ligand chứa nhiều fluorine (H.4.22) thì phản ứng hầu như xảy ra hoàn toàn trong cùng điều kiện. Phản ứng Heck giữa iodobenzene với styrene hoặc methyl acrylate trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn có sử dụng các ligand giàu fluorine cũng xảy ra với độ chuyển hóa trên 4%, tương tự như độ chuyển hóa cao nhất đạt được khi sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường.



Hình 4.22 Các ligand chứa nhiều nguyên tử fluorine (a) sử dụng cho phản ứng ghép đôi Stille (b) và Heck (c) thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

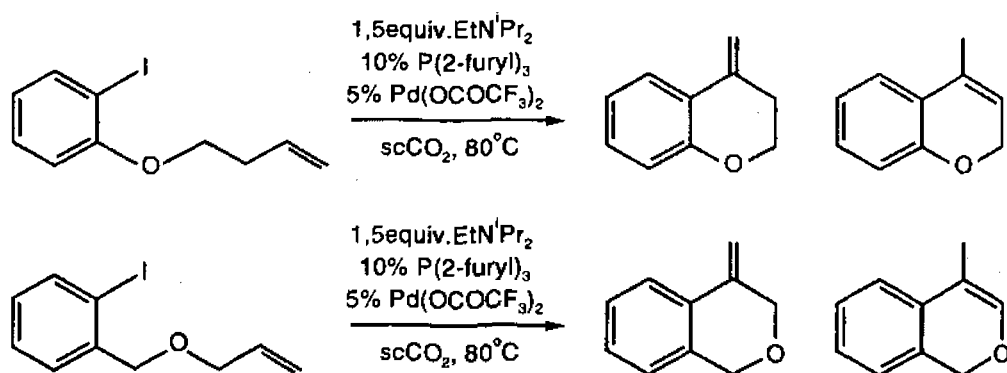


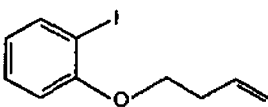
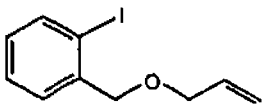
Hình 4.23 Phản ứng Heck trong CO₂ siêu tới hạn với các ligand khác nhau

Cũng nghiên cứu về các phản ứng ghép đôi thực hiện trong dung môi CO₂ siêu tới hạn, tác giả Rayner đã thực hiện phản ứng ghép đôi Heck giữa iodobenzene với methyl acrylate sử dụng xúc tác palladium với các ligand có cấu trúc khác nhau sẵn có trên thị trường (H.4.23) (29). Việc các ligand sẵn có hay không cũng là một vấn đề quan trọng nếu quá trình được phát triển lên quy mô lớn hơn. Sử dụng nguồn palladium là Pd(OAc)₂ với ligand là triphenylphosphine hoặc tris(2-furyl)phosphine, phản ứng xảy ra với hiệu suất cao, tuy nhiên cần một lượng xúc tác palladium khá cao (14%) và thời gian phản ứng khá dài (40h). Sử dụng các nguồn palladium khác dễ tan trong CO₂ siêu tới hạn hơn như palladium trifluoroacetate hoặc palladium hexafluoroacetylacetonate giúp phản ứng xảy ra nhanh hơn và đạt hiệu suất cao ngay ở hàm lượng xúc tác là 2 mol%. Sử dụng xúc tác Hermann họ metallocycle, vốn là một xúc tác thông dụng cho phản ứng Heck trong các điều kiện truyền thống, phản ứng xảy ra cũng khá chậm trong CO₂ siêu tới hạn với độ chuyển hóa chỉ đạt 43% ở hàm lượng xúc tác 4 mol%. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cho thấy nếu thay nhóm acetate trong xúc tác bằng nhóm trifluoroacetate, phản ứng trong điều kiện tương tự đạt độ chuyển hóa 95% ở hàm lượng xúc tác 2 mol%. Điều này chứng tỏ độ tan của xúc tác trong môi trường phản ứng là một yếu tố hết sức quan trọng. Xúc tác Hermann giàu fluorine như vậy còn được tác giả sử dụng cho phản

ứng Suzuki, Stille và các phản ứng Heck của các hợp chất khác nhau trong CO_2 siêu tới hạn, và tất cả phản ứng đều cho kết quả tốt.

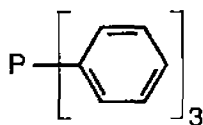
Bảng 4.7 Phản ứng Heck nội phân tử thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn và trong các dung môi khác nhau



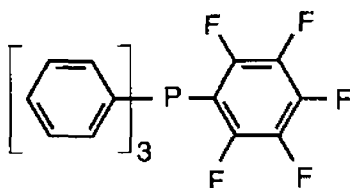
STT	Tác chất	Dung môi	Áp suất	Độ chuyển hóa (%)	% Exocyclic	% Endocyclic
1		Toluene	-	25	50	50
2		MeCN	-	67	33	67
3		Toluene	-	85	45	55
4		MeCN	-	>95	24	76
5		scCO ₂	1290	>95	83	17
6		scCO ₂	1430	>95	78	22
7		scCO ₂	1785	90	76	24
8		scCO ₂	2100	36	64	36
9		Neat	-	>95	71	29
10		Toluene	-	90	46	54
11		MeCN	-	>95	20	80
12		scCO ₂	1215	>95	85	15
13		scCO ₂	1898	>95	88	12
14		scCO ₂	2700	28	93	7
15		scCO ₂	3554	19	91	9
16		Neat	-	69	92	8

Tác giả Rayner sau đó tiếp tục nghiên cứu về phản ứng ghép đôi Heck thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn, trong đó phản ứng Heck đóng vòng nội phân tử của các dẫn xuất aryl butenyl ether hoặc allyl aryl ether đã được thực hiện trong CO₂ và trong các dung môi hữu cơ thông thường như toluene, acetonitrile và trong điều kiện không dung môi (bảng 4.7) (30). Phản ứng trong dung môi toluene và acetonitrile sử dụng xúc tác Pd(OAc)₂ (số thứ tự 1 và 2 bảng 4.7) hoặc Pd(OCOCF₃)₂ (các thí nghiệm còn lại), phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn sử dụng xúc tác là Pd(OCOCF₃)₂ ở hàm lượng palladium là 5 mol% với các áp suất khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về phân bố sản phẩm giữa phản ứng thực hiện trong dung môi hữu cơ thông thường hoặc không dung môi, so với phản ứng thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn. Phản ứng trong toluene hoặc acetonitrile cho sản phẩm chính chủ yếu là sản phẩm alkene thế ba lần (*sản phẩm endocyclic*), là sản phẩm đồng phân hoá từ sản phẩm ban đầu là *exocyclic*. Trong khi đó, phản ứng thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn ít xảy ra quá trình đồng phân hóa sản phẩm hơn, và sản phẩm chủ yếu là *exocyclic*. Điều này chứng tỏ môi trường phản ứng CO₂ siêu tới hạn có ảnh hưởng ngăn cản quá trình đồng phân hóa của sản phẩm *exocyclic* hình thành ban đầu. Đây là một ưu điểm khác của CO₂ siêu tới hạn trong phản ứng này, bên cạnh các ưu điểm khác của quá trình dưới góc độ hóa học xanh.

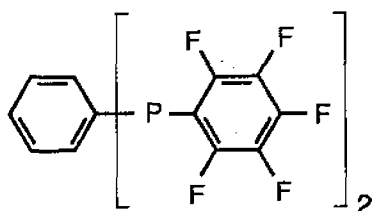
Cũng nghiên cứu về phản ứng Heck thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn, tác giả Arai đã thực hiện phản ứng Heck của iodobenzene và butyl acrylate trong điều kiện hai pha, gồm có CO₂ siêu tới hạn và nước hoặc ethylene glycol (31). Phản ứng được thực hiện ở áp suất 80 bar hoặc 140 bar, sử dụng xúc tác là Pd(OAc)₂ với sự có mặt của các ligand họ triphenylphosphine được sulfate hóa. Khi không có mặt đồng dung môi, xúc tác hầu như không tan trong CO₂ siêu tới hạn, và phản ứng do đó xảy ra không đáng kể. Khi có mặt đồng dung môi, phản ứng xảy ra nhanh hơn một cách đáng kể. Tuy nhiên hiệu suất quá trình vẫn thấp hơn so với kết quả ở các công bố khác. Nhóm nghiên cứu này sau đó tiếp tục nghiên cứu về vấn đề này, trong đó phản ứng Heck giữa iodobenzene và styrene được thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn ở áp suất 12MPa ở nhiệt độ 70°C sử dụng nhiều ligand họ triphenylphosphane giàu fluorine khác nhau (H.4.24). Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ phản ứng phụ thuộc nhiều vào bản chất của ligand, với trật tự về hoạt tính của các xúc tác tương ứng: bis(pentafluorophenyl)phenylphosphane > triphenylphosphane, tris(pentafluorophenyl)phosphane > diphenyl(pentafluorophenyl)phosphane, tris(*p*-fluorophenyl)phosphane > tris(*p*-trifluoromethyl phenyl)phosphane, 1,2-bis[bis(pentafluorophenyl)phosphino]ethane. Trật tự này khác với các trường hợp thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ thông thường (32, 33).



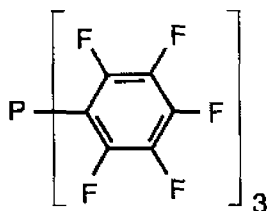
(I) Triphenylphosphine



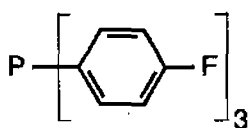
(II) Diphenyl (pentafluorophenyl) phosphine



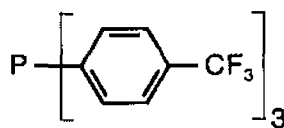
(III) Bis (pentafluorophenyl) phenylphosphine



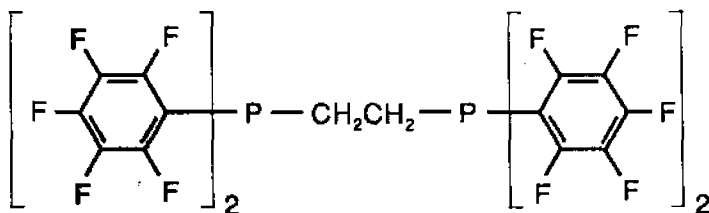
(IV) Tris (pentafluorophenyl) phosphine



(V) Tris (4-fluorophenyl) phosphine



(VI) Tris (p-trifluoromethyl phenyl) phosphine

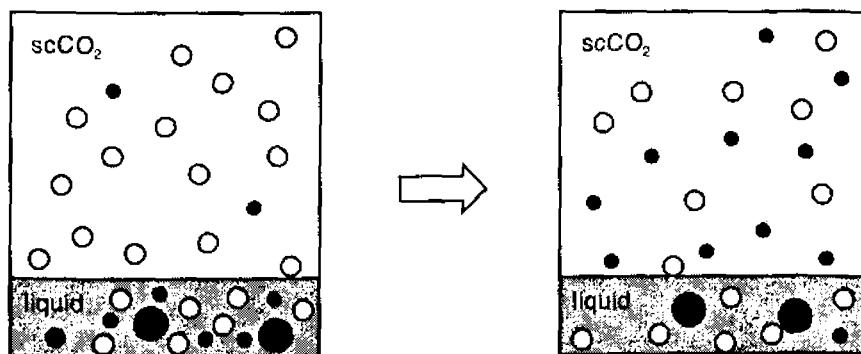
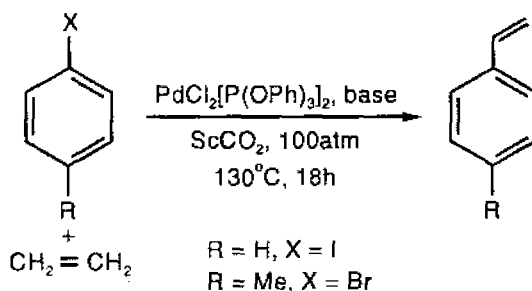


(VII) 1,2- Bis[bis (pentafluorophenyl) phosphino] ethane

Hình 4.24 Các ligand giàu fluorine sử dụng cho phản ứng Heck thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

Tác giả Ikariya nghiên cứu thực hiện phản ứng Heck giữa iodobenzene hoặc bromobenzene với ethylene trong điều kiện hai pha: pha CO₂ siêu tới hạn và pha lỏng chứa dimethylformamide (DMF) kết hợp với một lượng dư amine (H.4.25) (32, 34). Sản phẩm của phản ứng là hỗn hợp các sản phẩm styrene, stilbene và các dẫn xuất 1,1-diarylethylene. Kết quả nghiên cứu cho thấy PdCl₂[P(OPh)₃]₂ là xúc tác tốt nhất cho phản ứng ghép đôi trong điều kiện này, do có hoạt tính cao và độ tan tốt trong dung môi

phản ứng ở nhiệt độ 130°C và áp suất 100 atm. Phản ứng của cả iodobenzene và tác chất kém hoạt động hơn là *p*-bromotoluene đều cho độ chuyển hóa cao khi sử dụng Et₃N hay hỗn hợp của DBU và 1-ethylpiperidine làm base cho phản ứng. Trong đó, khi áp suất CO₂ tăng lên, độ chọn lọc của sản phẩm chính styrene tăng lên một cách đáng kể và lớn hơn nhiều so với phản ứng thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường. Một ưu điểm khác của quá trình là sản phẩm styrene dễ tan trong CO₂ siêu tới hạn hơn so với các sản phẩm phụ và do đó quá trình phân riêng diễn ra tốt hơn.



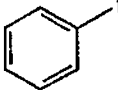
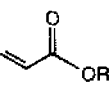
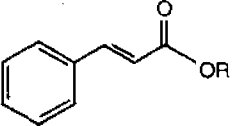
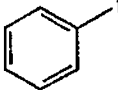
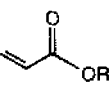
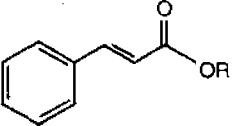
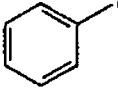
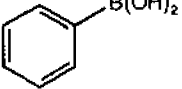
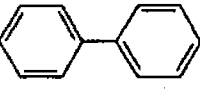
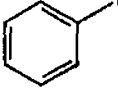
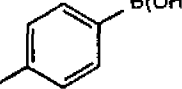
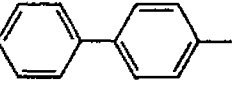
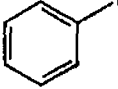
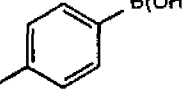
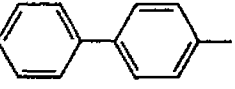
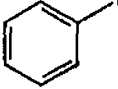
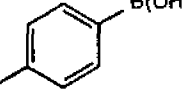
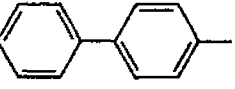
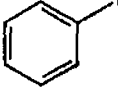
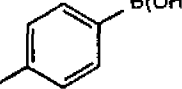
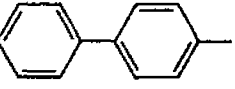
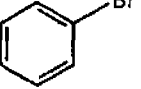
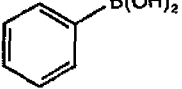
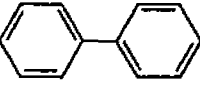
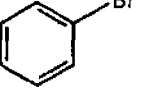
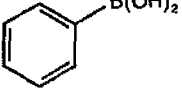
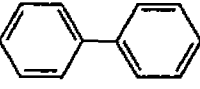
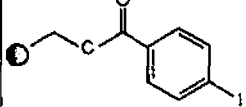
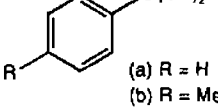
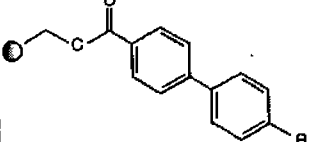
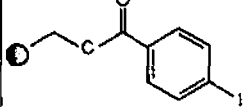
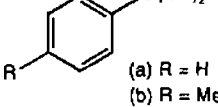
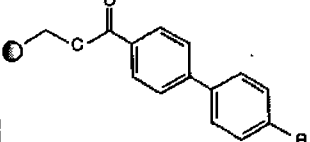
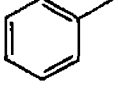
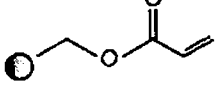
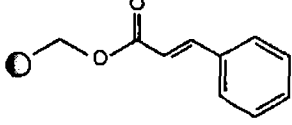
● : Pd catalyst ○ : C₂H₄ ● : styrene liquid: ArX + amine and/or amine •HX salt

Hình 4.25 Phản ứng Heck thực hiện trong điều kiện hai pha CO₂ siêu tới hạn kết hợp với pha lỏng

Tác giả Holmes cũng trong khoảng thời gian đó đã nghiên cứu thực hiện phản ứng ghép đôi Heck và Suzuki trong CO₂ siêu tới hạn với xúc tác palladium không chứa fluorine khác với hầu hết các công trình nói trên (bảng 4.8) (32, 35). Tác giả đã kết hợp nguồn cung cấp palladium là Pd(OAc)₂ với ligand là tri(*tert*-butyl)phosphine sử dụng cho phản ứng Heck giữa iodobenzene với methyl và *n*-butyl acrylate trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy mặc dù không cần sử dụng thêm ligand giàu fluorine, phản ứng ghép đôi vẫn xảy ra với hiệu suất phản ứng đạt 77 - 92% ở nhiệt độ 100°C sau thời gian phản ứng là 16h, và với base sử

dụng là triethylamine hoặc diisopropylethylamine. Tuy nhiên, hàm lượng palladium sử dụng cho phản ứng vẫn cao khoảng 5 - 10 mol%. Bên cạnh đó, đây cũng là lần đầu tiên phản ứng ghép đôi Heck với tác chất họ acrylate cố định trên chất mang rắn đã được thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn, và phản ứng đạt hiệu suất 98%. Tuy nhiên, để phản ứng trên pha rắn xảy ra tốt, cần phải sử dụng ligand giàu fluorine như C₆F₁₃CH₂CH₂)₂PPh để tăng độ tan cho xúc tác. Ngoài phản ứng Heck, tác giả cũng đã thực hiện thành công các phản ứng Suzuki của iodobenzene hoặc bromobenzene với phenylboronic acid hoặc dẫn xuất để hình thành các dẫn xuất biphenyl trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn.

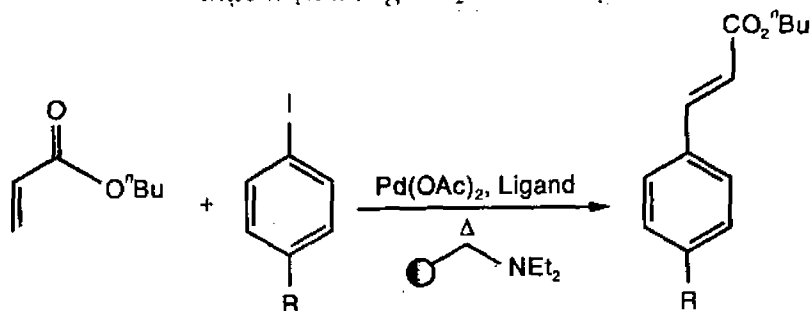
Bảng 4.8 Phản ứng Heck và Suzuki thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

STT	Tác chất 1	Tác chất 2	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1a		 (a) R = Me (b) R = Bu		77
1b				92
2				68
3a				73
3b				76
3c				69
3d				70
4a				54
4b				52
5a		 (a) R = H (b) R = Me		67
5b				70
6				98

Tác giả Holmes sau đó đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Heck của các dẫn xuất chứa các nhóm thế khác nhau từ iodobenzene với *n*-butyl

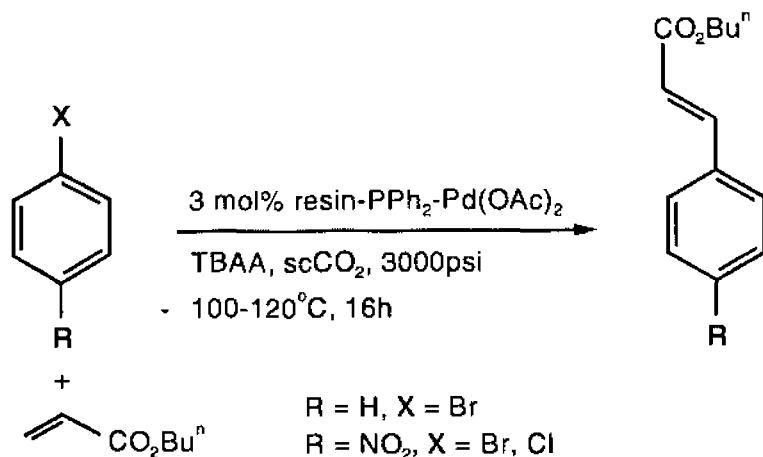
acrylate trong CO₂ siêu tới hạn, với base sử dụng cho phản ứng là amine cố định trên chất mang polymer (bảng 4.9) (36). Nguồn palladium cung cấp cho phản ứng có thể là Pd(OAc)₂ hoặc Pd(OCOCF₃)₂ kết hợp với ligand tri(*tert*-butyl)phosphine. Trong đó, phản ứng sử dụng xúc tác giàu fluorine thường cho hiệu suất cao hơn. Amine cố định trên chất mang polystyrene cho hiệu quả tương tự như trường hợp sử dụng diisopropylethylamine hoà tan. Phương pháp này có ưu điểm ở chỗ amine và palladium bị giữ lại trong mạng polymer có thể tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng bằng phương pháp lọc. Tác giả còn thực hiện phản ứng Heck trong CO₂ tương tự như trên nhưng với xúc tác phức palladium cố định trên polystyrene đã được thương mại hóa (H.4.26). Trong điều kiện này, phản ứng xảy ra với hiệu suất cao ngay cả trong trường hợp tác chất sử dụng kém hoạt động như bromobenzene. Thậm chí phản ứng ghép đôi của *p*-nitrochlorobenzene vẫn xảy ra trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn với hiệu suất cao, trong khi đó phản ứng của các dẫn xuất từ chlorobenzene rất khó xảy ra khi thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường. Bên cạnh đó, tác giả còn cố định Pd(OAc)₂ lên polyurea theo phương pháp encapsule hóa và sử dụng xúc tác này cho phản ứng Heck của các dẫn xuất từ iodobenzene, bromobenzene và cả chlorobenzene với styrene hoặc *n*-butyl acrylate trong CO₂ siêu tới hạn, với hiệu suất phản ứng có thể đạt đến 100%. Xúc tác sau phản ứng có thể thu hồi và tái sử dụng thêm bốn lần mà hoạt tính xúc tác vẫn không thay đổi đáng kể (37).

Bảng 4.9 Phản ứng Heck với amine cố định chất mang polymer thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn



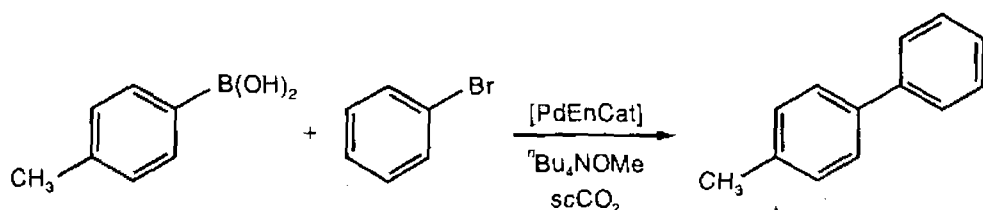
STT	R	Pd	Ligand	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
1	H	Pd(OAc) ₂	P(Bu ^t) ₃	100	92
2	H	Pd(OAc) ₂	P(Bu ^t) ₃	80	97
3	H	Pd(OCOCF ₃) ₂	P(Bu ^t) ₃	80	100
4	COMe	Pd(OCOCF ₃) ₂	P(Bu ^t) ₃	80	87
5	NO ₂	Pd(OCOCF ₃) ₂	P(Bu ^t) ₃	80	93

6	NO ₂	Pd(OAc) ₂	P(Bu ^t) ₃	80	80
7	H	Pd(OAc) ₂	-	100	92
8	COMe	Pd(OAc) ₂	-	100	87
9	NO ₂	Pd(OAc) ₂	-	100	92
10	OMe	Pd(OAc) ₂	-	100	78

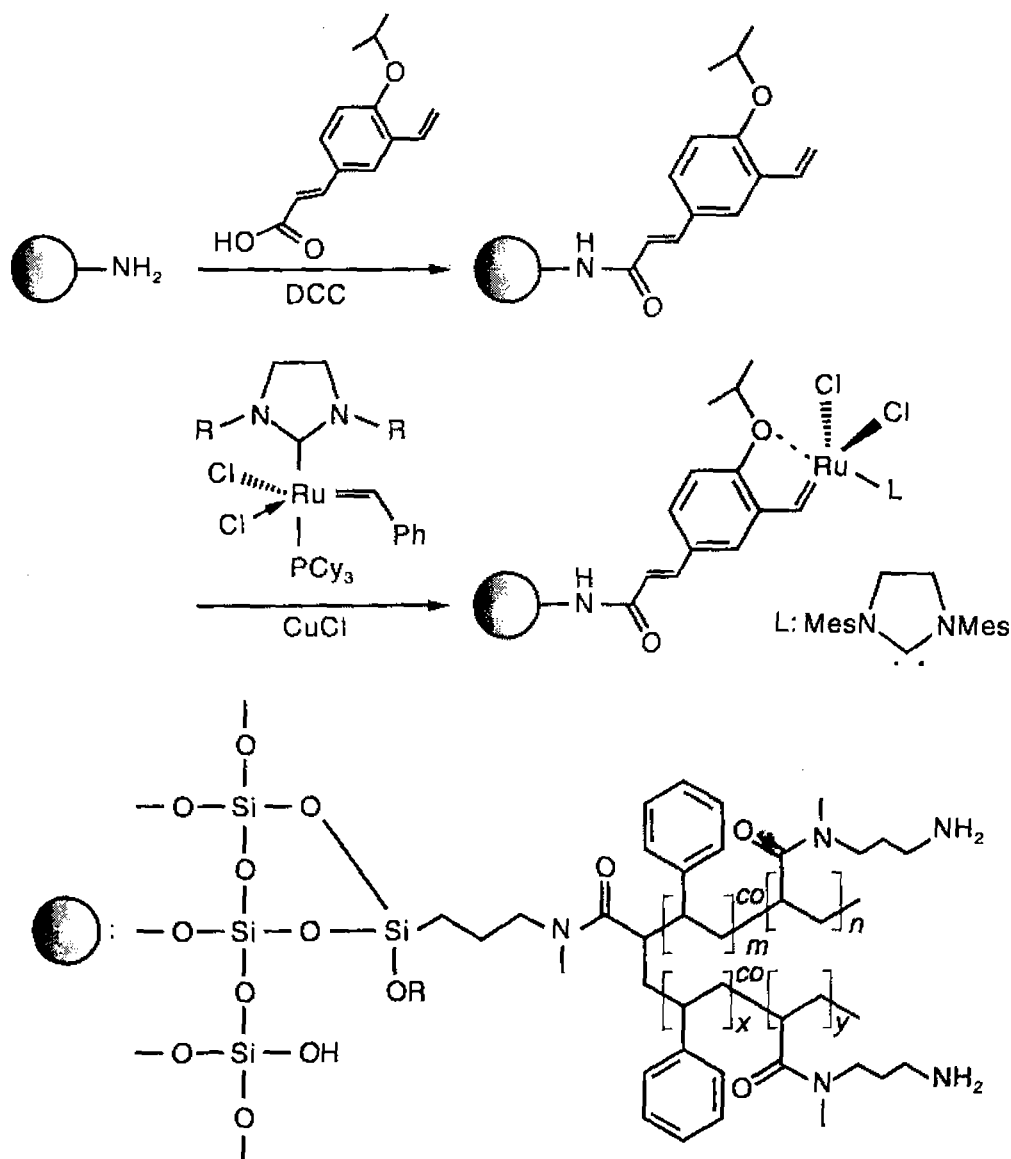


Hình 4.26 Phản ứng Heck sử dụng xúc tác palladium cố định trên chất mang polymer thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

Bên cạnh phản ứng Heck, trong những năm gần đây, tác giả Holmes nói trên cũng đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Suzuki trong CO₂ siêu tới hạn với xúc tác palladium được cố định trong polyurea theo phương pháp encapsule hóa. Trong đó quá trình được tác giả thực hiện theo phương pháp liên tục. Khi sản xuất hóa chất, quá trình liên tục thường có chi phí vận hành và chi phí lao động thấp hơn so với các quá trình gián đoạn, do đó tác giả muốn phát triển quy trình thực hiện phản ứng Suzuki theo phương pháp liên tục. Bên cạnh đó, một động lực khác của nghiên cứu này là thực hiện phản ứng Suzuki ở nhiệt độ thấp nhằm tiết kiệm năng lượng. Các phản ứng Suzuki trong nghiên cứu này có thể xảy ra ở nhiệt độ thấp khoảng 40°C trong CO₂ siêu tới hạn, ngay cả với trường hợp tác chất kém hoạt động là bromobenzene. Tác giả cũng đã nghiên cứu ảnh hưởng của các base khác nhau lên hiệu suất của phản ứng ghép đôi trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn, với kết quả tốt nhất đạt được khi base sử dụng là "BuNOMe. Base này có ưu điểm hơn các base khác là không dẫn đến hiện tượng tách pha trong quá trình phản ứng, là một yêu cầu nghiêm ngặt của các quá trình thực hiện trong thiết bị liên tục (38).



Hình 4.27 Phản ứng Suzuki thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn với xúc tác palladium được encapsule hóa trong polyurea



Hình 4.28 Tổng hợp xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang rắn sử dụng cho phản ứng metathesis thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

ứng đạt hiệu suất 93 -95% ở lần sử dụng thứ nhất, và vẫn đạt hiệu suất 93 - 95% ở lần sử dụng thứ hai.

Bảng 4.10 Phản ứng metathesis đóng vòng sử dụng xúc tác phức ruthenium cố định trên chất mang rắn thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

STT	Tác chất	Sản phẩm	Độ chuyển hóa (%)
1			74
2			90
3			>98
4			>98
5			92
6			95

Một loại phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon khác ngày nay đang được các nhà khoa học quan tâm nghiên cứu là các phản ứng hình thành liên kết carbon-carbon từ các alkene (*olefin metathesis*). Trong đó, các quá trình này được chia thành ba nhóm: phản ứng metathesis đóng vòng

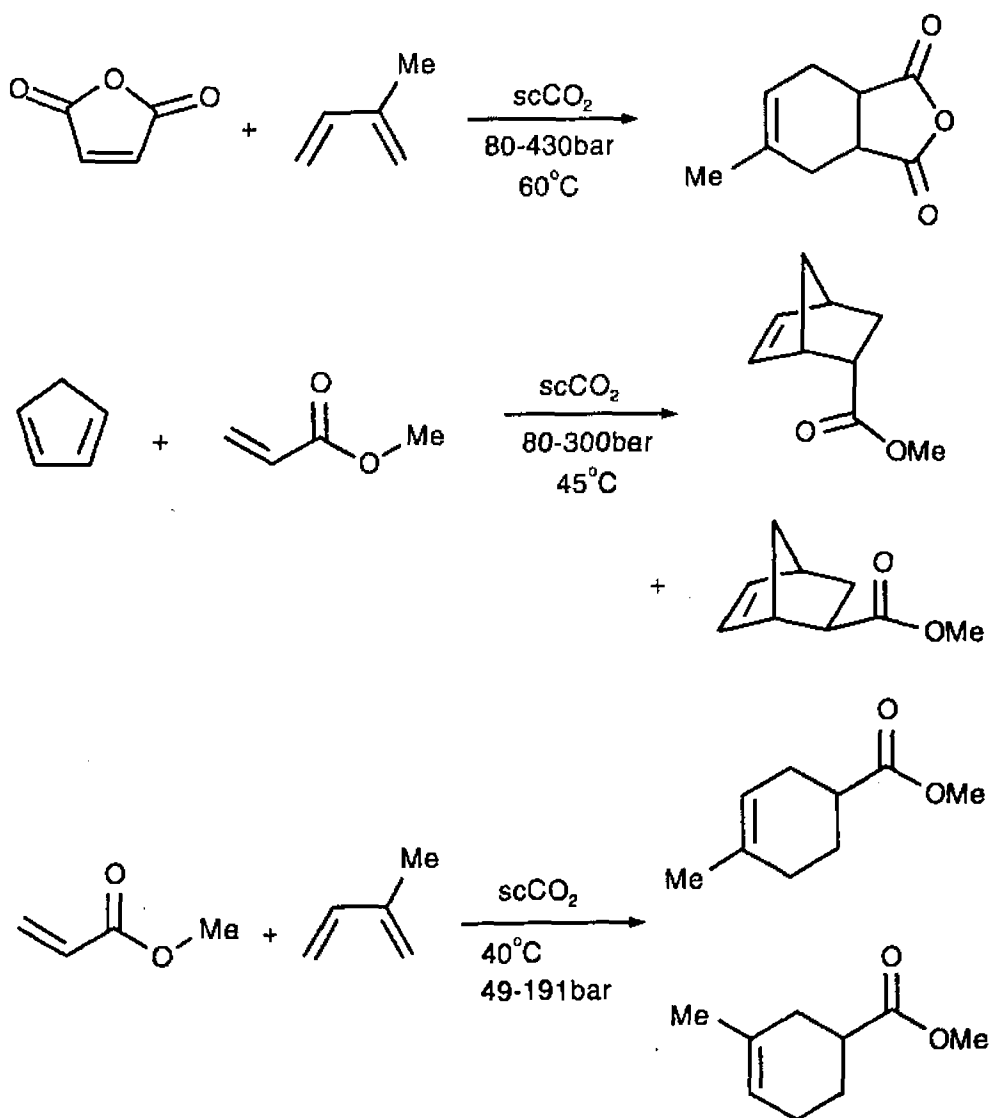
(*ring closing metathesis* - RCM), phản ứng metathesis mở vòng (*ring opening metathesis* - ROM) và phản ứng metathesis chéo (*cross metathesis* - CM). Giải Nobel Hóa học 2005 vừa qua cũng được trao cho các công trình liên quan đến xúc tác cho phản ứng metathesis của tác giả Grubbs và cộng sự (40). Theo định hướng của Hóa học xanh, việc thực hiện các phản ứng metathesis được nghiên cứu thực hiện trong các dung môi xanh thay cho các dung môi hữu cơ truyền thống. Tác giả Bannwarth đã nghiên cứu thực hiện phản ứng đóng vòng của nhiều dẫn xuất alkene khác nhau trong CO₂ siêu tới hạn (bảng 4.10). Xúc tác được sử dụng cho phản ứng trong nghiên cứu này là phức ruthenium trên cơ sở xúc tác Grubbs, được cố định trên chất mang được cấu trúc từ silica và polymer nhằm tăng cường sự tiếp xúc giữa tâm xúc tác và tác chất cho phản ứng trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn (H.4.28). Hầu hết các phản ứng được khảo sát đều cho hiệu suất cao tương tự như trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Bên cạnh đó, sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác được tách ra khỏi hỗn hợp sản phẩm và tác chất dư dễ dàng sau khi hạ áp suất để tách CO₂ và được tái sử dụng thêm bốn lần mà hoạt tính xúc tác giảm không đáng kể (41).

4.3.3 Các phản ứng cần quan tâm khác

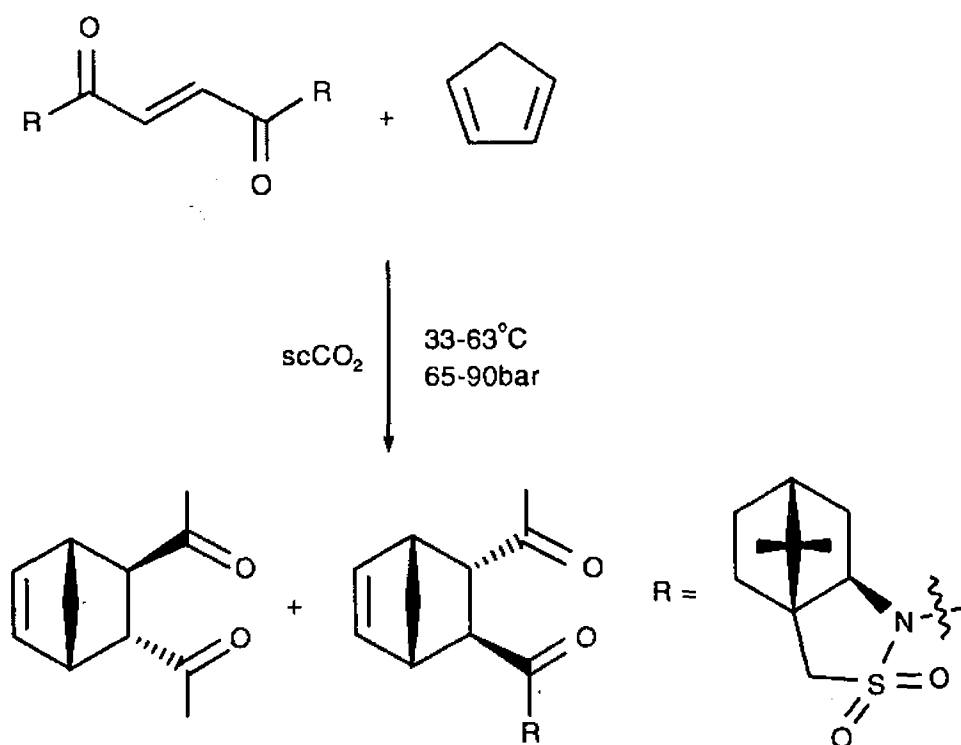
Ngoài các phản ứng được giới thiệu ở trên, còn rất nhiều phản ứng khác đã và đang được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong dung môi CO₂ siêu tới hạn. Một trong những phản ứng được nghiên cứu mở đầu trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn là phản ứng đóng vòng Diels-Alder (H.4.30). Có thể nói đây là những phản ứng tổng hợp hữu cơ được thực hiện sớm nhất trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn. Vào những năm cuối cùng của thập kỷ 80 ở thế kỷ 20, tác giả Paulaitis đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Diels-Alder đóng vòng giữa maleic anhydride isoprene trong CO₂ siêu tới hạn ở áp suất vào khoảng 80 - 430 bar và nhiệt độ vào khoảng 35 - 60°C. Mục đích chủ yếu của nghiên cứu lúc đó là khảo sát ảnh hưởng của áp suất CO₂ siêu tới hạn lên tốc độ phản ứng. Phản ứng có bậc hai, và có tốc độ tăng nhẹ khi áp suất tăng lên tương tự như các phản ứng trong pha lỏng thông thường. Tuy nhiên, ở gần điểm tới hạn, sự biến đổi của tốc độ phản ứng theo áp suất là rất lớn.

Cũng trong khoảng thời gian đó, tác giả Kim đã công bố kết quả nghiên cứu của mình về phản ứng này, trong đó độ chọn lọc của sản phẩm có thể được thay đổi bằng cách điều chỉnh tỷ trọng của CO₂ siêu tới hạn. Phản ứng giữa cyclopentadiene và methylacrylate hình thành hai sản phẩm *endo* và *exo* (H.4.30). Kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhiệt độ không đổi, độ chọn lọc của sản phẩm *endo* tăng khi áp suất hay tỷ trọng của dung môi tăng lên. Trong khi đó, ở áp suất không đổi, độ chọn lọc của sản phẩm *endo* giảm theo sự tăng của nhiệt độ. Tuy nhiên, sự thay đổi độ chọn lọc, tức là tỷ

lệ giữa sản phẩm *endo:exo* theo áp suất cũng không lớn lắm, tăng từ 2,83:1 lên 2,90:1 khi áp suất tăng từ 80 - 300 bar ở nhiệt độ 35°C. Tác giả Ikushima một vài năm sau đó đã nghiên cứu thực hiện phản ứng đóng vòng giữa methyl acrylate và isoprene trong CO₂ siêu tới hạn, và cũng nhận thấy tốc độ phản ứng tăng khoảng ba lần khi áp suất CO₂ tăng ba lần. Trong CO₂ siêu tới hạn, phản ứng chủ yếu hình thành sản phẩm 1,4- với độ chọn lọc trên 98%. Tuy nhiên ở xung quanh điểm tới hạn, sản phẩm 1,3- lại chiếm tỷ lệ cao hơn với độ chọn lọc khoảng 61% (3).



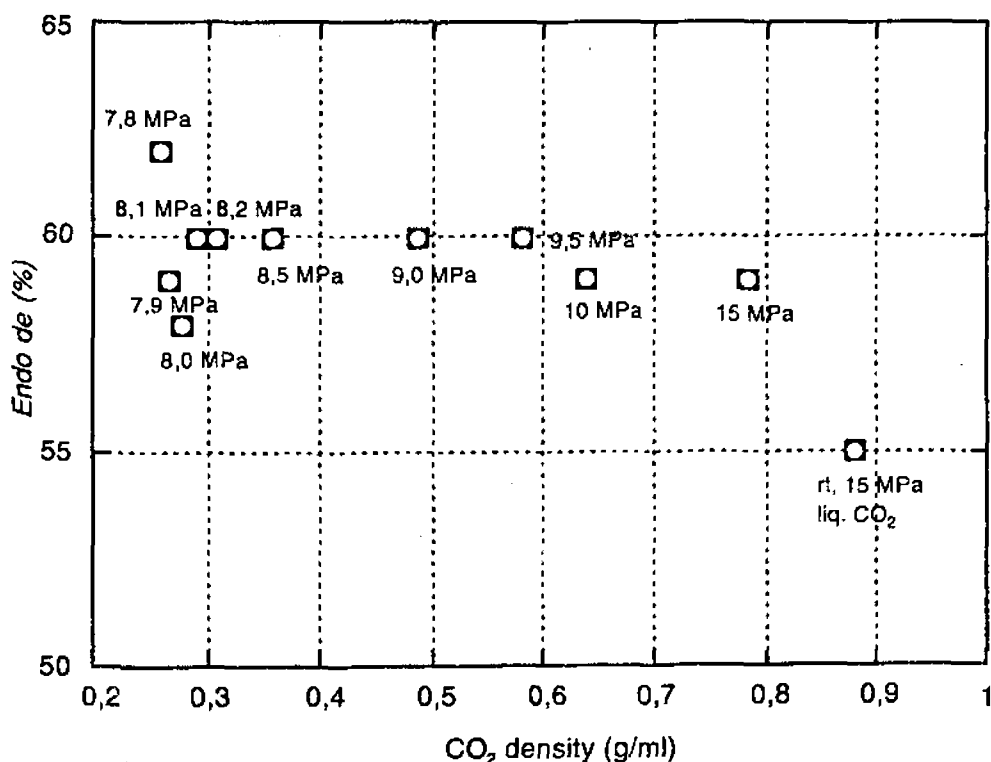
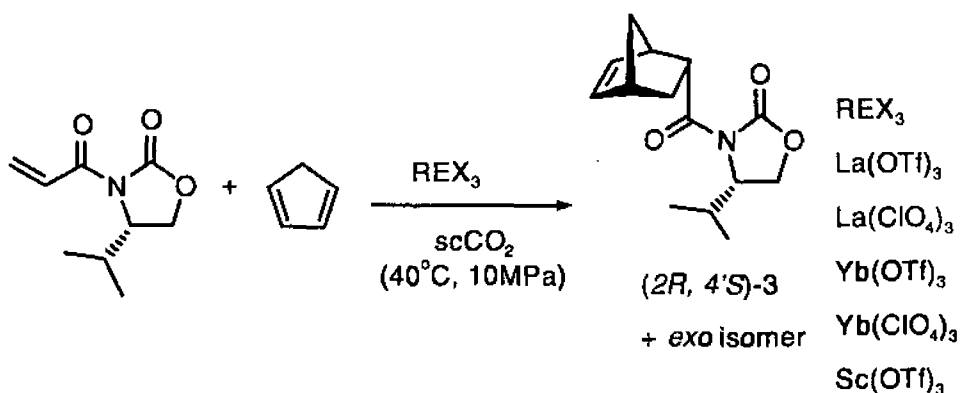
Hình 4.30 Một số phản ứng đóng vòng Diels-Alder thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn



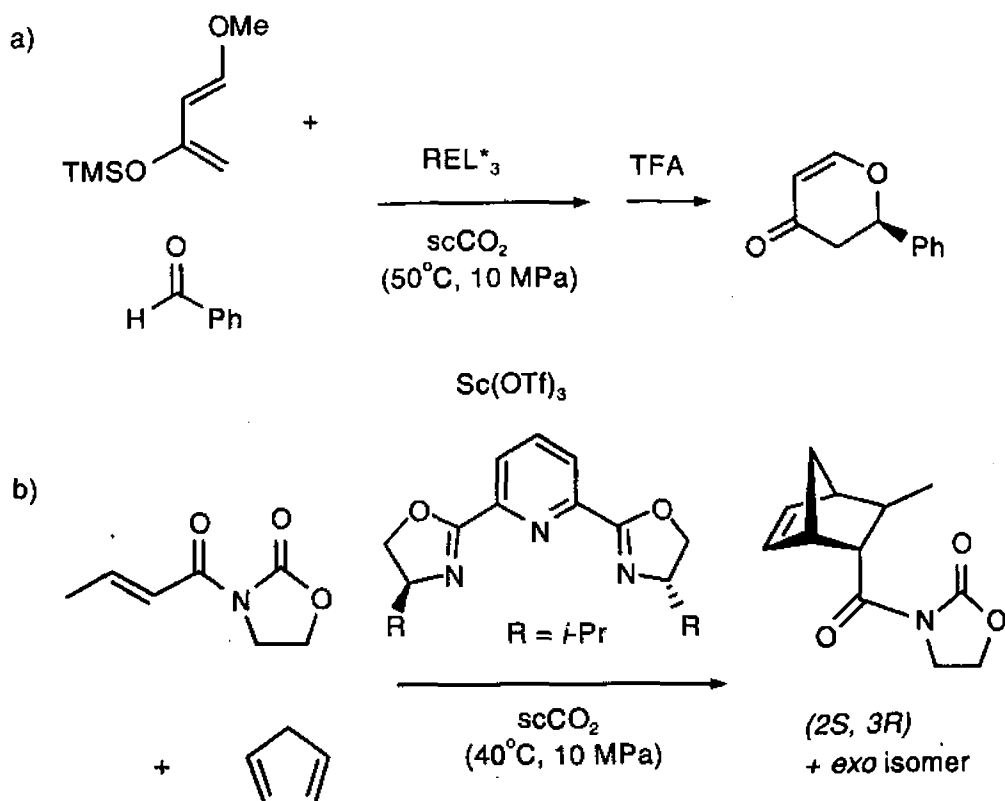
Hình 4.31 Phản ứng Diels-Alder bất đối xứng thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn

Vào năm 1998, tác giả Chapuis đã công bố phản ứng Diels-Alder bất đối xứng đầu tiên thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn (H.4.31) (42). Tác giả đã nghiên cứu ảnh hưởng của dung môi lên độ chọn lọc quang học của sản phẩm, trong đó cả dung môi hữu cơ thông thường và dung môi CO_2 siêu tới hạn đều được khảo sát. Trong các dung môi hữu cơ thông thường, độ chọn lọc quang học của sản phẩm tăng lên khi độ phân cực của dung môi tăng lên. Ví dụ phản ứng có độ chọn lọc 58% de trong dung môi CCl_4 , nhưng tăng lên 98% de trong dung môi là nước. Tuy nhiên, kết quả khảo sát ảnh hưởng của dung môi lên độ chọn lọc của phản ứng cũng có nhiều điểm bất thường chưa giải thích được một cách chi tiết và rõ ràng, ví dụ độ chọn lọc quang học đạt 87% de trong diethyl ether và 70% de trong hexane. Trong CO_2 siêu tới hạn, phản ứng đạt độ chọn lọc tốt nhất tại điều kiện gần điểm tới hạn, với độ chuyển hóa 65% và độ chọn lọc quang học 93% de ở nhiệt độ 33°C và áp suất 74 bar. Khi tăng nhiệt độ và áp suất lên một ít, độ chuyển hóa của phản ứng tăng lên mặc dù độ chọn lọc thay đổi không đáng kể, với độ chuyển hóa 100% và độ chọn lọc 92% de tại nhiệt độ 43°C và áp suất 78 bar. Khi chưa đạt điểm tới hạn, phản ứng xảy ra rất chậm và độ chọn lọc thấp, với độ chuyển hóa 1,4 % và độ chọn lọc 56% de tại nhiệt độ 33°C và áp suất 65 bar. Nhìn chung, độ chuyển hóa và độ chọn lọc của

phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn cao hơn trường hợp các dung môi hữu cơ thông thường. Tuy nhiên, vẫn chưa biết phản ứng xảy ra thật sự đồng thể hay một phần sản phẩm kết tủa ra như trường hợp phản ứng thực hiện trong dung môi hữu cơ không phân cực.



Hình 4.32 Sự phụ thuộc giữa độ chọn lọc quang học của sản phẩm phản ứng đồng vòng Diels-Alder vào tỷ trọng của CO₂ siêu tới hạn

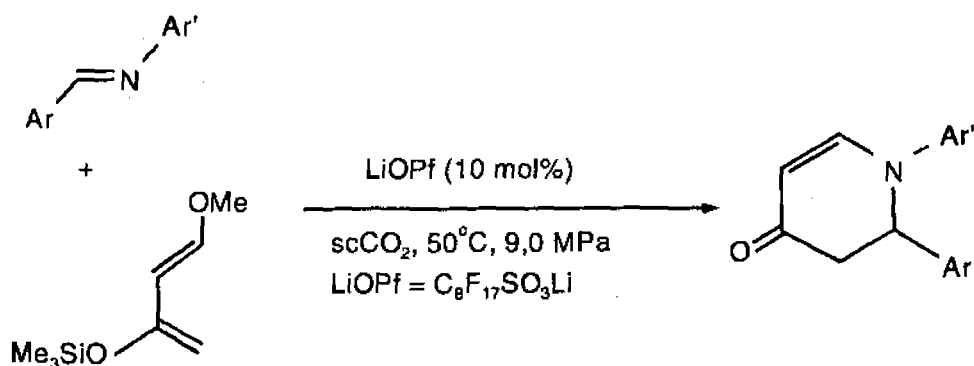


Hình 4.33 Phản ứng bất đối xứng Diels-Alder với tác nhân diene họ Danishefsky (a) và phản ứng giữa cyclopentadiene với 3-acyloxazolidin-2-one sử dụng ligand họ pybox (b) thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn

Cũng nghiên cứu về phản ứng Diels-Alder bất đối xứng thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn, tác giả Fukuzawa đã thực hiện phản ứng đóng vòng giữa cyclopentadiene với tác nhân ái diene bất đối xứng là 3-acryloyl-(4S)-isopropylloxazolidin-2-one trong CO_2 siêu tới hạn (H.4.32) (43). Xúc tác sử dụng cho phản ứng là các muối kim loại đất hiếm khác nhau với triflate hoặc perchlorate. Tác giả còn thực hiện phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường khác như toluene, hexane, dichloromethane để so sánh với hiệu quả của quá trình thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy với xúc tác sử dụng là $\text{Yb}(\text{ClO}_4)_3$, phản ứng trong CO_2 siêu tới hạn cho sản phẩm có độ chọn lọc quang học tốt nhất, đạt 77% de ở nhiệt độ 40°C và áp suất 8MPa. Phản ứng thực hiện trong dichloromethane với cùng xúc tác cho độ chọn lọc thấp hơn nhiều, chỉ đạt 32% de. Trong các trường hợp khác, phản ứng thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn cũng cho độ chọn lọc cao hơn so với phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường. Tác giả còn nghiên cứu ảnh hưởng của tỷ trọng CO_2 siêu tới hạn lên độ chọn lọc của sản phẩm của phản ứng (H.4.32). Trong đó, độ chọn lọc quang học ít

phụ thuộc vào tỷ trọng của CO₂ siêu tới hạn trong một khoảng rộng. Tuy nhiên, ở gần điểm tới hạn, với nhiệt độ 40°C và áp suất 7,8MPa, độ chọn lọc tăng lên. Khi CO₂ ở trạng thái lỏng, ở nhiệt độ thường và áp suất 15MPa với tỷ trọng 0,9g/ml, phản ứng cho độ chọn lọc thấp nhất. Tác giả còn nghiên cứu phản ứng bất đối xứng Diels-Alder với tác nhân diene họ Danishefsky (H.4.33a) và phản ứng giữa cyclopentadiene với 3-acyloxazolidin-2-one sử dụng ligand họ pybox (H.4.33b) thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn và trong dung môi hữu cơ thông thường. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy phản ứng thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn cho độ chọn lọc quang học tốt hơn.

Bảng 4.11 Phản ứng Aza-Diels-Alder thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn với xúc tác lithium heptafluorooctanesulfonate



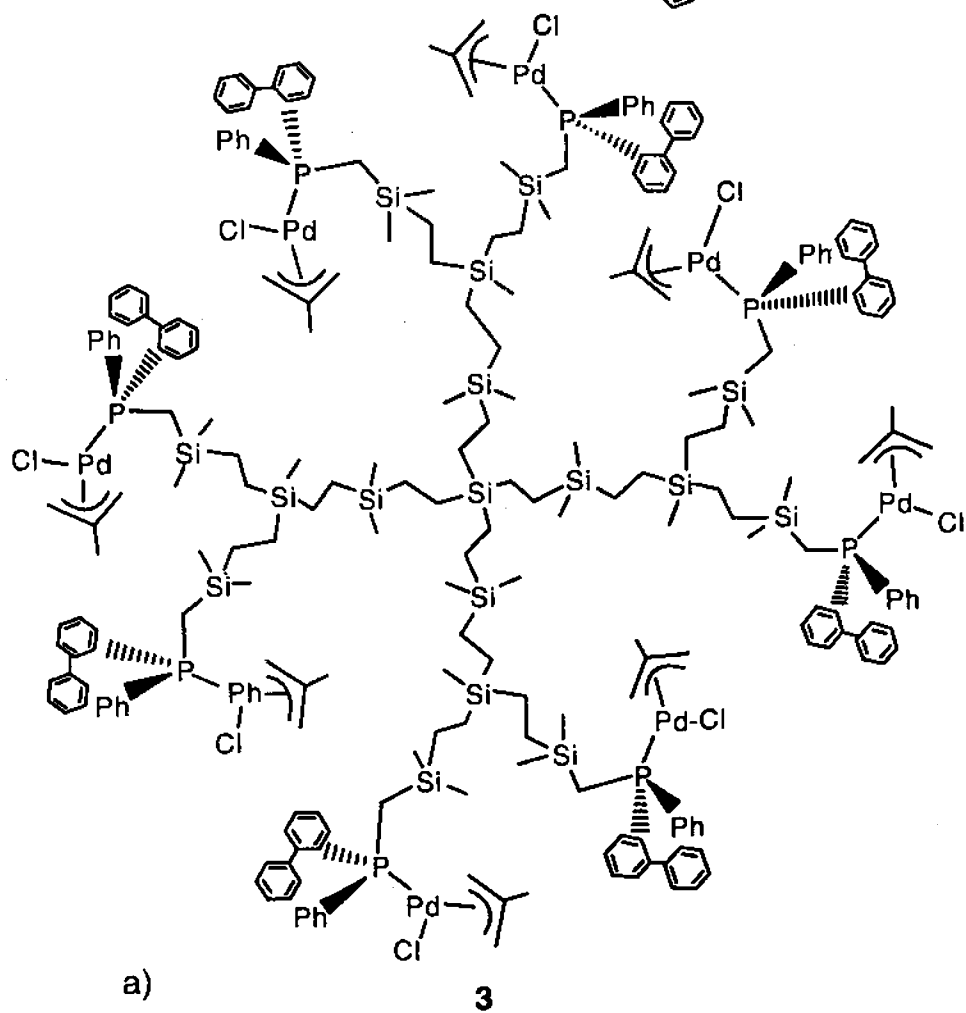
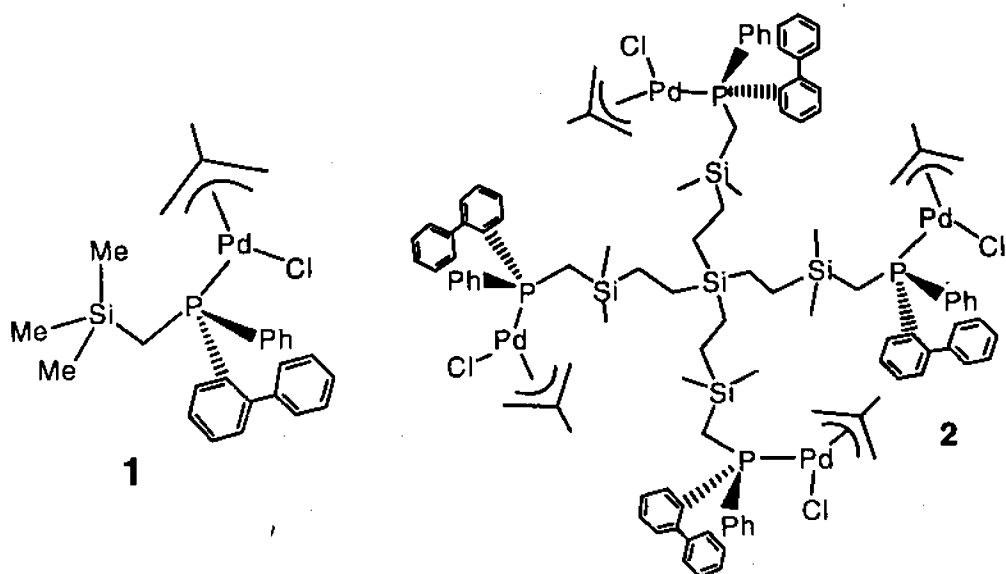
STT	Ar	Ar'	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1	C ₆ H ₅	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	10	72
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	10	75
3	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	10	80
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	10	84
5	C ₆ H ₅	<i>m</i> -FC ₆ H ₄	10	70

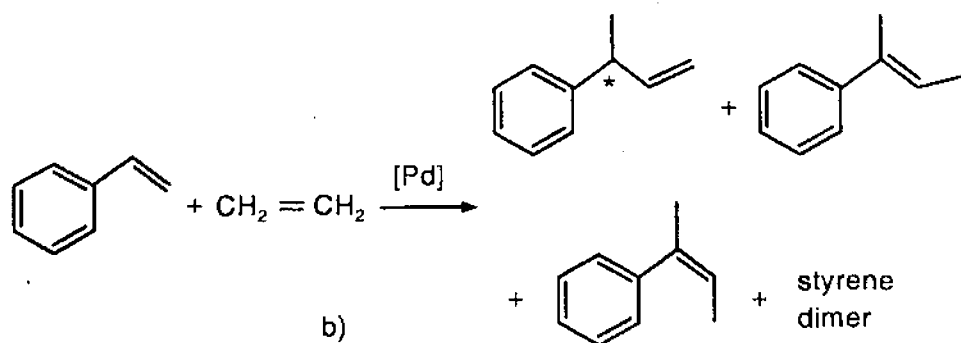
Bên cạnh phản ứng đóng vòng Diels-Alder truyền thống, phản ứng đóng vòng kiểu Aza-Diels-Alder cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn. Tác giả Shi đã nghiên cứu thực hiện phản ứng đóng vòng giữa tác nhân diene họ Danishefsky với các dẫn xuất imine khác nhau trong CO₂ siêu tới hạn (bảng 4.11) (44). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xúc tác trên cơ sở muối sulfonate lithium chứa gốc C₈F₁₇ (lithium heptafluorooctanesulfonate) nhằm tăng độ tan của xúc tác trong CO₂ siêu tới hạn. Trước đây, các phản ứng này có thể thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường như dimethylformamide (DMF).

tetrahydrofuran (THF) hoặc methanol, có thể không cần sử dụng thêm xúc tác mà phản ứng vẫn xảy ra. Tuy nhiên, trong dung môi CO_2 siêu tới hạn, phản ứng cần sự có mặt của xúc tác do bản chất không phân cực của dung môi đã làm giảm tốc độ phản ứng. Mặc dù vậy, quá trình hình thành hợp chất dị vòng sáu cạnh chứa nitrogen như vậy trong CO_2 có nhiều ưu điểm do không phải sử dụng thêm dung môi hữu cơ độc hại.

Một loại phản ứng khác được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn là phản ứng hydroformyl hóa vào styrene. Tác giả Rossell đã nghiên cứu tổng hợp các xúc tác phức hợp palladocarbosilane dendrimer (xúc tác **2** và **3** H.4.34a) sử dụng cho phản ứng hydroformyl hóa bất đối xứng giữa styrene và ethylene (H.4.34b). Các xúc tác sử dụng ở đây đều chứa các đơn vị $\text{PdCl}(\eta^3\text{-2-MeC}_3\text{H}_4)$ trên bề mặt ngoài của chúng, và xúc tác này cần được hoạt hóa bởi tác nhân tách chloride là $\text{Na}[\text{BARF}]$ (BARF = tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate). Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng trong CO_2 siêu tới hạn xảy ra chậm hơn trong các dung môi thông thường như dichloromethane, do tính không phân cực của CO_2 siêu tới hạn. Tuy nhiên, phản ứng trong CO_2 siêu tới hạn có độ chọn lọc cao, có thể đạt 81% ee. Bên cạnh đó, ưu điểm của dung môi xanh CO_2 siêu tới hạn làm cho quá trình hydroformyl hóa như vậy có nhiều hứa hẹn trong tương lai (45).

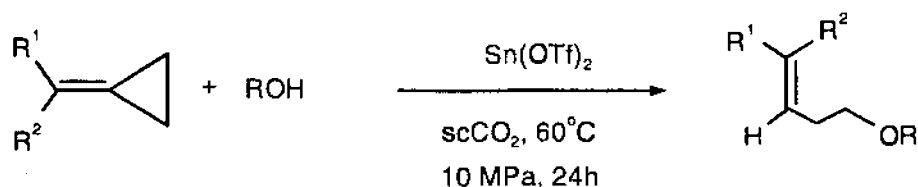
Các hợp chất methylenecyclopropane (MCP) và epoxide có khả năng phản ứng với các tác nhân ái nhân khác nhau thông qua phản ứng mở vòng, thực hiện trong nhiều dung môi hữu cơ khác nhau như 1,2-dichloroethane (DCE), dichloromethane (DCM), acetonitrile, tetrahydrofuran (THF), toluene... với sự có mặt của các xúc tác Lewis acid. Theo định hướng phát triển của Hóa học xanh, các nghiên cứu liên quan cũng được phát triển theo hướng sử dụng các dung môi thân thiện với môi trường hơn. Tác giả Shi đã nghiên cứu thực hiện các phản ứng mở vòng này trong CO_2 siêu tới hạn với các xúc tác Lewis acid (bảng 4.12) (46). Các tác nhân ái nhân được sử dụng trong phản ứng này có thể là các hợp chất amine hoặc hợp chất alcohol như ethanol, isopropanol hay *tert*-butanol. Xúc tác được sử dụng cho phản ứng là các muối như $\text{Sn}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Yb}(\text{C}_8\text{F}_{17}\text{SO}_3)_3$... trong đó được sử dụng nhiều nhất cho phản ứng của MCP là $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. Các phản ứng xảy ra với hiệu suất cao tương tự như trường hợp sử dụng các dung môi hữu cơ thông thường, mà không cần phải sử dụng thêm các phụ gia giàu fluorine để tăng cường độ tan của xúc tác trong CO_2 siêu tới hạn. Đối với trường hợp phản ứng của các hợp chất epoxide với alcohol hoặc amine, xúc tác thường được sử dụng nhiều nhất là $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Các phản ứng mở vòng epoxide cũng xảy ra với hiệu suất cao mà không cần phải sử dụng thêm phụ gia giàu fluorine (bảng 4.13).





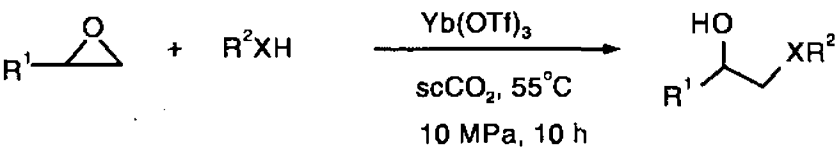
Hình 4.34 Cấu trúc các xúc tác phức palladocarbosilane dendrimer (a) sử dụng cho phản ứng hydrovinyl hóa styrene (b)

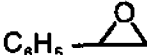
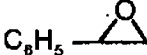
Bảng 4.12 Phản ứng mở vòng giữa các hợp chất methylenecyclopropane (MCP) và alcohol thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn

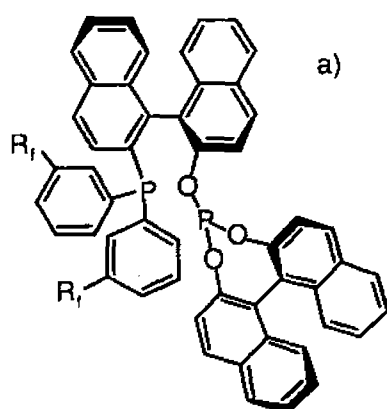
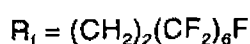
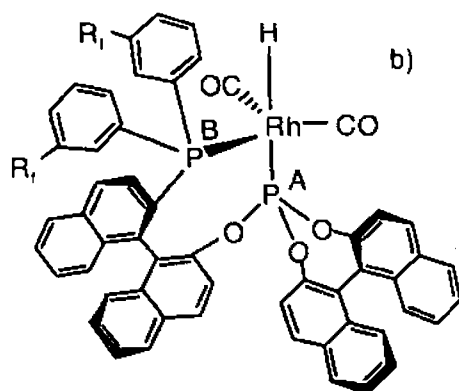


STT	MCP	ROH	Hiệu suất (%)
1		EtOH	95
2		<i>i</i> -PrOH	99
3		<i>i</i> -BuOH	93
4		EtOH	96
5		EtOH	90 (<i>E/Z</i> = 5,6:1)
6		EtOH	96 (<i>E/Z</i> = 3,2:1)

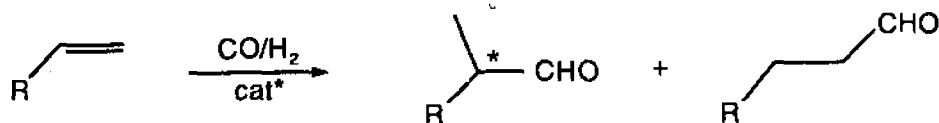
Bảng 4.13 Phản ứng mở vòng giữa các hợp chất epoxide và alcohol và amine thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn



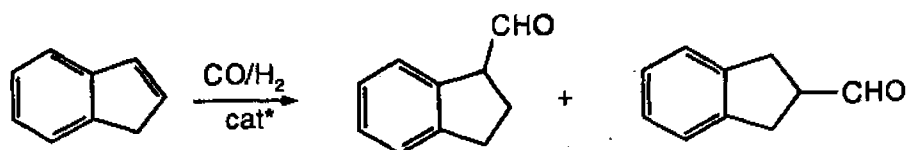
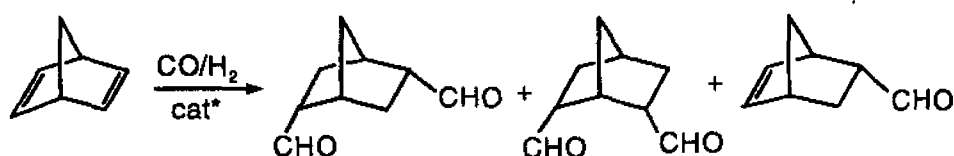
STT	Epoxide	R ² XH	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1		<i>p</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ NH ₂	<i>p</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ HNCH ₂ CH ₂ OH	27
			<i>p</i> -C ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	58
2		<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ NH ₂	<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ HNCH ₂ CH ₂ OH	38
			<i>m</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	51
3		<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂	<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ HNCH ₂ CH ₂ OH	26
			<i>m</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂	33
4		C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ HNCH ₂ CH(OH)CH ₃	32
			C ₆ H ₅ HNCH(CH ₃)CH ₂ OH	8
5		C ₆ H ₅ NH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(OH)CH ₃	75
			C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ OH	
6		C ₂ H ₅ OH	C ₆ H ₅ CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	95
			C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ OH	

(R,S)-3-H²F⁶-BINAPHOS

c)

a: R = C₆H₅b: R = *p*-Cl-C₆H₄c: R = *p*-[(CH₃)₂CHCH₂]-C₆H₄

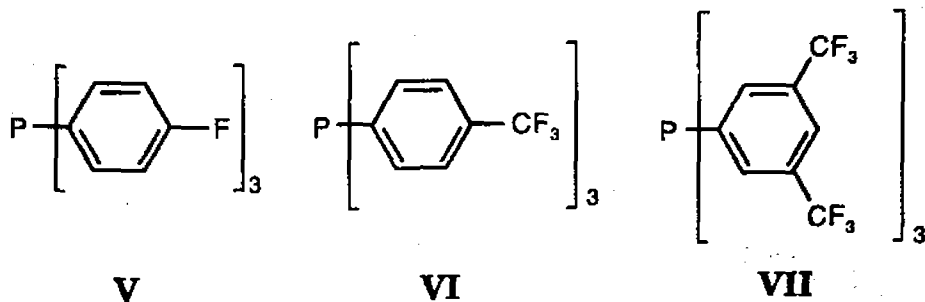
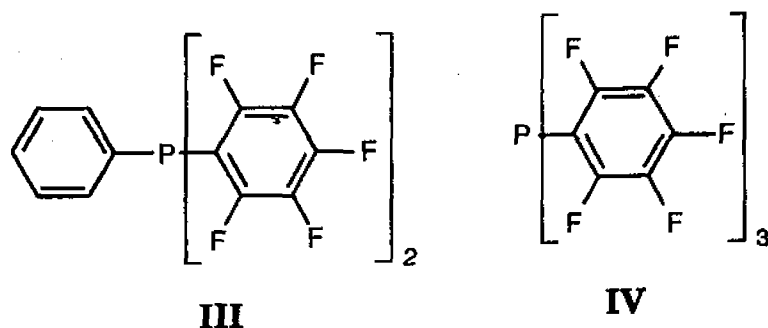
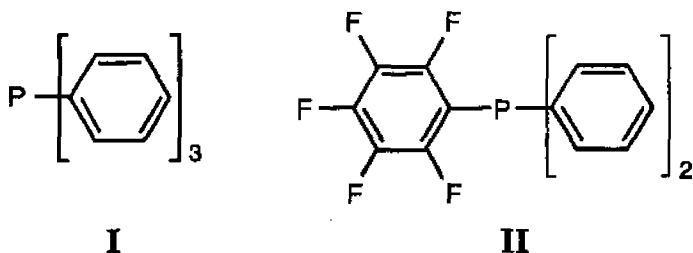
d: R = 2-naphthyl

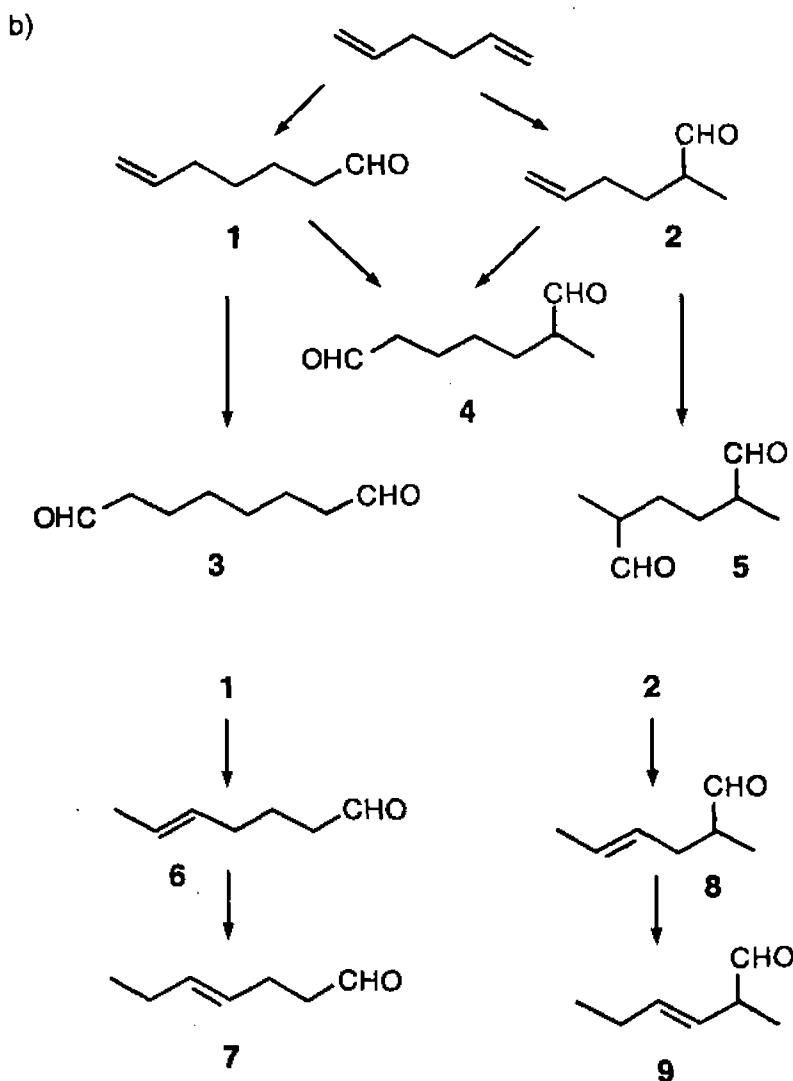
e: R = OCOCH₃f: R = CH₂OCOCH₃

Hình 4.35 Cấu trúc của ligand BINAPHOS giàu fluorine (a), cấu trúc thật sự của xúc tác phức rhodium với BINAPHOS (b) và các phản ứng hydroformyl hóa sử dụng hệ xúc tác nói trên (c)

Một loại phản ứng khác đã và đang được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn là phản ứng hydroformyl hóa các hợp chất alkene bằng hỗn hợp khí CO và H₂, với sự có mặt của xúc tác phức rhodium. Tác giả Leitner đã nghiên cứu thực hiện phản ứng này trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn với hệ xúc tác phức rhodium trên cơ sở BINAPHOS,

trong đó ligand chứa các chuỗi fluorosalkyl nhằm tăng tính “ái CO₂” cho xúc tác (H.4.35a, b) (47). Quy trình tổng hợp các ligand họ (*R,S*)-4-H²F⁶-BINAPHOS gồm có nhiều giai đoạn khác nhau, trong đó phần quan trọng nhất ở đây là gắn thêm các gốc giàu fluorine vào ligand. Hệ ligand này được sử dụng kết hợp với phức [Rh(acac)(CO)₂] để hình thành xúc tác tương ứng có cấu trúc mô tả ở hình 4.35b. Xúc tác phức rhodium giàu fluorine được sử dụng cho phản ứng hydroformyl hóa các hợp chất alkene khác nhau trong CO₂ siêu tới hạn (H.4.35c). Tác giả đã sử dụng rất nhiều dẫn xuất alkene mạch hở chứa các nhóm thế khác nhau, hợp chất alkene vòng và alkene liên hợp với nhân benzene cho phản ứng. Các phản ứng được thực hiện ở các nhiệt độ khác nhau từ 40 - 80°C, ở các tỷ trọng CO₂ khác nhau từ 0,53 - 0,83g/ml, tùy thuộc vào cấu trúc của alkene. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng xảy ra với tốc độ và độ chọn lọc tương tự như trường hợp thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường, với độ chuyển hóa trên 99% và độ chọn lọc quang học của sản phẩm có thể đạt 93% ee.

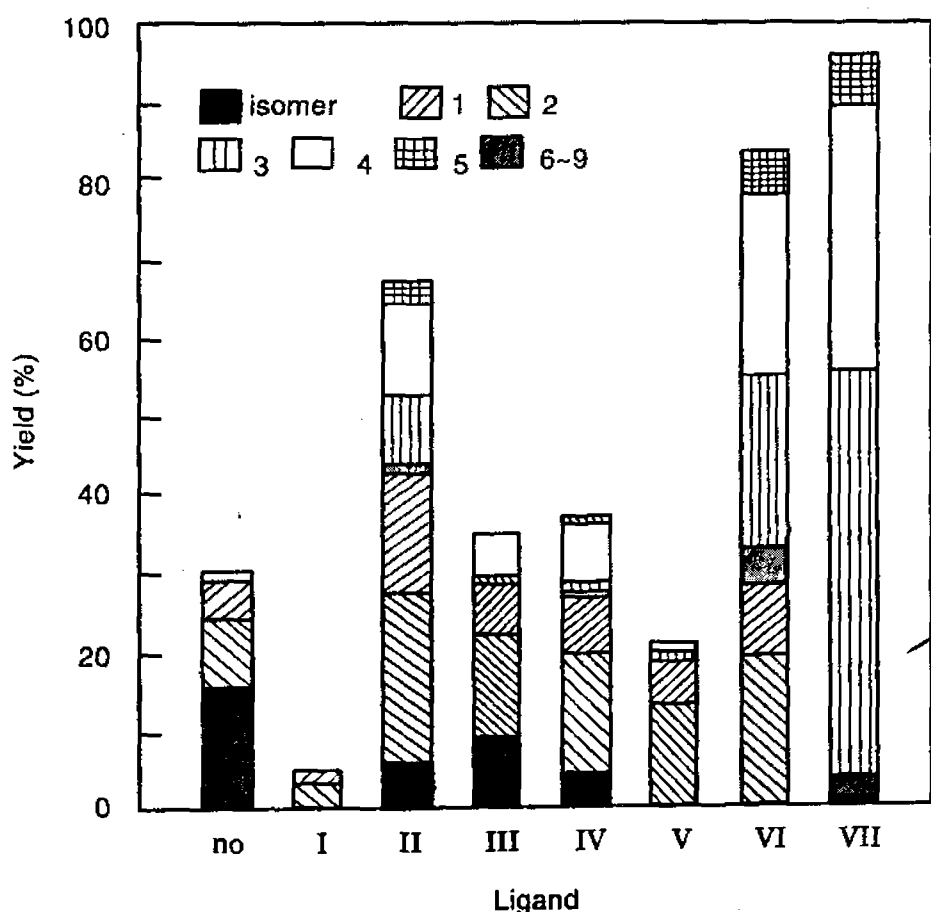




Hình 4.36 Cấu trúc các ligand họ phosphine giàu fluorine (a) và phản ứng hydroformyl hóa các hợp chất 1,5-hexadiene thành dialdehyde trong CO_2 siêu tới hạn (b)

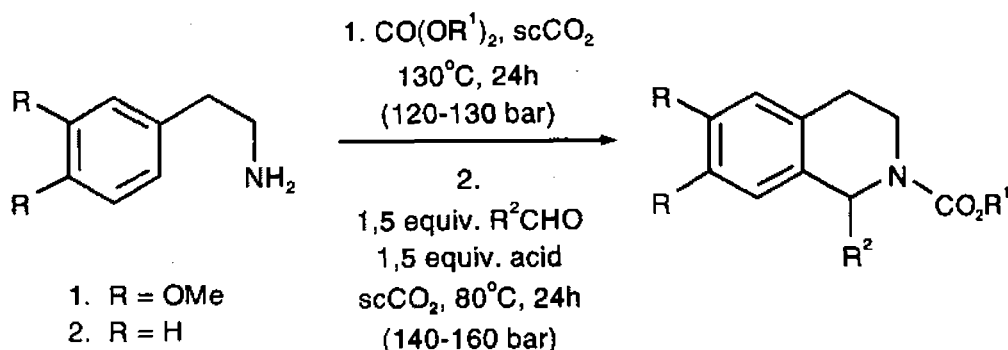
Cũng nghiên cứu về các phản ứng hydroformyl hóa, tác giả Arai quan tâm thực hiện phản ứng của các hợp chất diene như 1,5-hexadiene và 1,7-octadiene trong CO_2 siêu tới hạn với sự có mặt của xúc tác phức rhodium (H.4.36) (48). Sản phẩm của phản ứng là các hợp chất dialdehyde, có nhiều ứng dụng quan trọng, đặc biệt là sử dụng để tạo liên kết ngang trong công nghệ vật liệu polymer. Các ligand sử dụng cho phản ứng cũng dựa trên cơ sở triphenylphosphine giàu fluorine nhằm tăng cường độ tan của xúc tác trong CO_2 siêu tới hạn. Sản phẩm của quá trình phản ứng của 1,5-hexadiene là 6-hepten-1-al (1), 2-methyl-5-hexen-1-al (2), 1,8-octanedial (3), 2-

methyl-1,7-heptanedial (4) and 2,5-dimethyl-1,6-hexanedial (5). Ngoài ra, còn có sự hình thành của 1,4-hexadiene và 1,3-hexadiene do quá trình đồng phân hóa trong điều kiện phản ứng. Sự phân bố của các sản phẩm này được mô tả ở hình 4.37. Đối với phản ứng của 1,7-octadiene trong CO₂ siêu tối hạn, các sản phẩm của phản ứng là 8-nonen-1-al (10), 2-methyl-7-octen-1-al (11), 1,9-decanedial (12), 2-methyl-1,8-nonanedial (13) và 2,8-dimethyl-1,8-octanedial (14), một phần nhỏ monoaldehyde bị đồng phân hóa thành 7-nonen-1-al (15), 6-nonen-1-al (16), 2-methyl-6-octen-1-al (17) and 2-methyl-6-octen-1-al (18). Trong đó xúc tác phức rhodium được hình thành từ tris(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phosphine có hoạt tính trong phản ứng cao hơn hẳn các xúc tác khác trong nghiên cứu này và cao hơn các hệ xúc tác được công bố trước đó. Tác giả cũng thực hiện phản ứng trong dung môi hữu cơ thông thường là toluene với xúc tác nói trên. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng trong CO₂ siêu tối hạn có hiệu suất và độ chọn lọc tốt hơn so với phản ứng trong toluene.



Hình 4.37 Ảnh hưởng của các ligand lên độ phân bố sản phẩm của phản ứng hydroformyl hóa 1,5-hexadiene thực hiện trong CO₂ siêu tối hạn

Bảng 4.14 Phản ứng đóng vòng Acyl-Pictet–Spengler thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

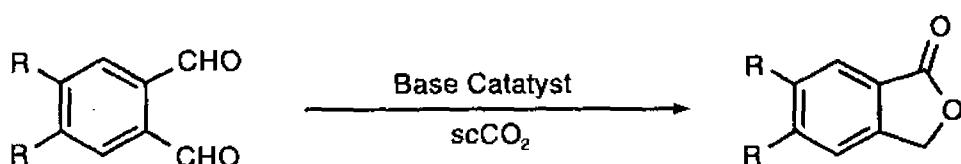


STT	Amine	Carbonate R^1 (equiv.)	R^2	Acid	Hiệu suất (%)
1	2	Me (2,0)	H	H_2SO_4	52
2	1	Me (2,0)	H	H_2SO_4	54
3	1	Me (2,0)	H	TFA	62
4	1	Me (7,5)	H	H_2SO_4	63
5	1	Me (2,0)	Ph	H_2SO_4	56
6	1	Me (7,5)	Ph	H_2SO_4	69
7	1	Me (2,0)	<i>i</i> -Pr	H_2SO_4	53
8	1	Me (7,5)	<i>i</i> -Pr	H_2SO_4	71
9	1	Me (2,0)	CO_2Me	H_2SO_4	49
10	1	Bn (2,0)	H	TFA	67
11	1	Bn (2,0)	Et	TFA	71
12	1	Bn (2,0)	Ph	H_2SO_4	57

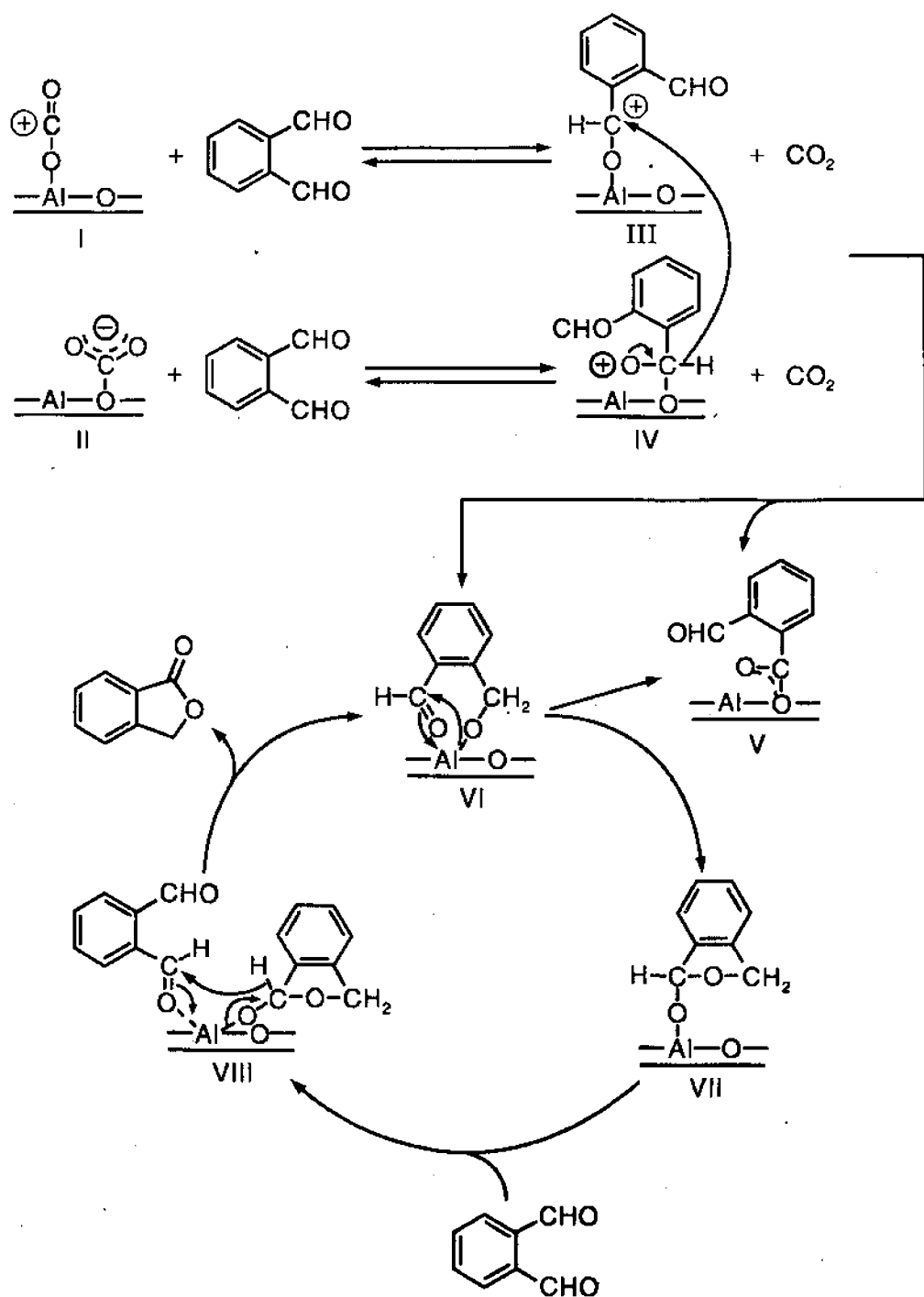
Một loại phản ứng khác được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn là phản ứng đóng vòng Acyl-Pictet–Spengler. Tác giả Danheiser đã nghiên cứu thực hiện phản ứng đóng vòng này trong hệ ba pha gồm có pha CO₂ siêu tới hạn, pha CO₂ lỏng và pha chứa nước (bảng 4.14) (49). Phản ứng đóng vòng được xảy ra qua giai đoạn hình thành ngay trong phản ứng dẫn xuất carbamate của β -arylethylamine. Quy trình tổng quát bao gồm hai giai đoạn chính, trước hết là giai đoạn xử lý amine với dialkyl carbonate trong CO₂ siêu tới hạn ở nhiệt độ 130°C và áp suất 120 - 130 bar trong thời gian 24h. Sau đó là giai đoạn phản ứng với aldehyde có mặt một lượng dư acid ở nhiệt độ 80°C và áp suất 140 - 160 bar trong thời gian 24h. Sản phẩm tetrahydroisoquinoline được hình thành từ quá trình này, đây là những hợp chất có hoạt tính sinh học quan trọng đã và đang

được quan tâm. Quá trình thực hiện trong hệ phản ứng nhiều pha trên cơ sở CO₂ có nhiều ưu điểm hơn về mặt hóa học xanh so với trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường và qua nhiều giai đoạn trung gian đã được sử dụng trước đây.

Bảng 4.15 Phản ứng Tishchenko nội phân tử của các hợp chất 1,2-dicarbaldehyde thành các hợp chất phthalide thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (*: có sử dụng thêm tetrahydrofuran (THF) làm đồng dung môi)

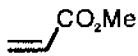
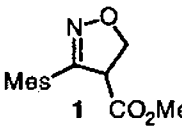
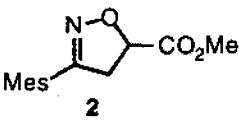
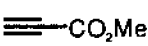
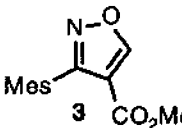
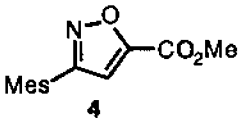
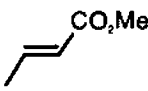
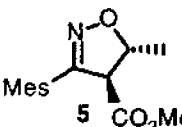
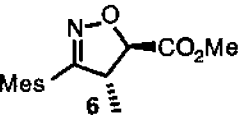
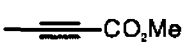
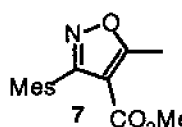
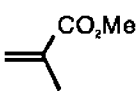
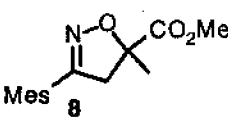
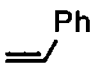
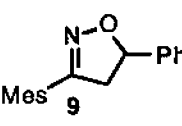
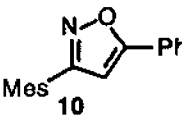
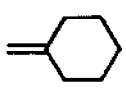
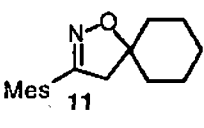
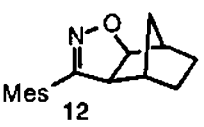


STT	Tác chất	Sản phẩm	Thời gian (h)	Hiệu suất (%)
1			2	86
2			24	31(60**)
3			2	60
4			24	40



Hình 4.38 Cơ chế phản ứng Tishchenko nội phân tử trong CO_2 siêu tới hạn

Bảng 4.16 Phản ứng cộng hợp đóng vòng của mesitonitrile oxide với các hợp chất alkene thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

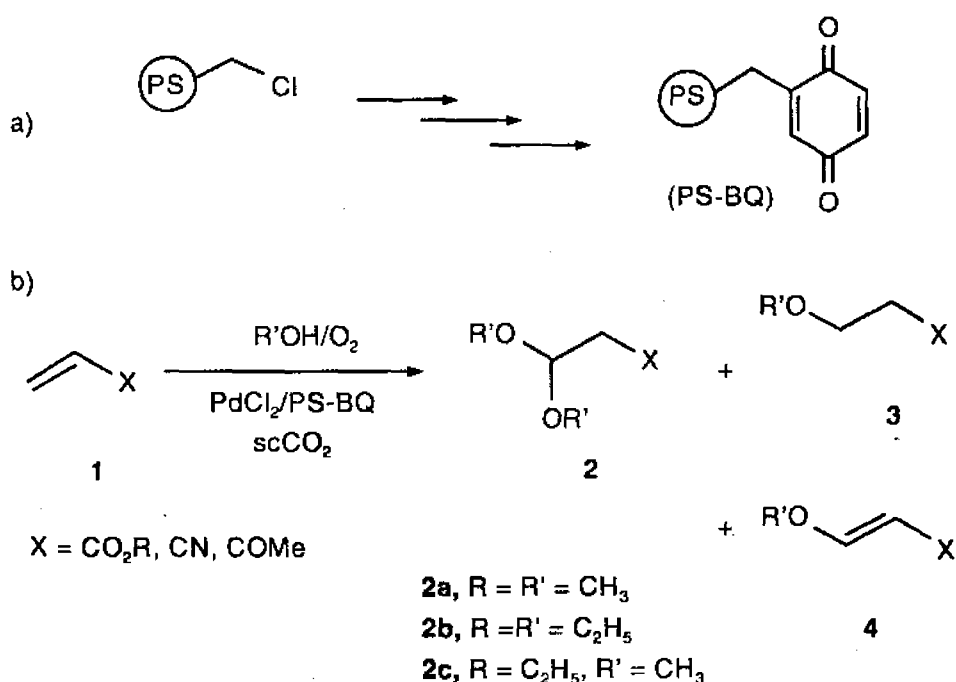
STT	Tác chất	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1		 	97 (1:2; 8,7:1)
2		 	97 (3:4; 2,9:1)
3		 	97 (5:6; 4,2:1)
4			99
5			98
6			96
7			97
8			96
9			96

Bên cạnh các phản ứng đã được giới thiệu ở trên, một loại phản ứng khác cũng được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn là phản ứng Tishchenko nội phân tử của các hợp chất 1,2-dicarbalddehyde thành các hợp chất phthalide. Tác giả Onaka đã nghiên cứu thực hiện phản ứng Tishchenko trong CO₂ siêu tới hạn với sự có mặt của các xúc tác trên cơ sở alumina chứa các anion SO₄²⁻ trong cấu trúc (*meso* Al₂O₃/SO₄²⁻), là xúc tác base rắn có tính base tương đối mạnh (bảng 4.15) (50). Tác giả thực hiện phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn nguyên chất, trong CO₂ siêu tới hạn có mặt các dung dung môi hữu cơ, và trong các dung môi hữu cơ thông thường như benzene, tetrahydrofuran (THF) nhằm so sánh ảnh hưởng của dung môi lên tốc độ phản ứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn nguyên chất có tốc độ hơi chậm hơn một ít so với phản ứng trong benzene và THF. Tuy nhiên, khi có mặt khoảng 1% dung môi hữu cơ, phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn có tốc độ tăng lên một cách đáng kể, lớn hơn tất cả các trường hợp được khảo sát trong nghiên cứu này. Tác giả còn đề nghị cơ chế phản ứng trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn trong trường hợp phản ứng chuyển hóa phthalaldehyde thành phthalide (H.4.38).

Một loại phản ứng đóng vòng khác được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn là phản ứng cộng hợp đóng vòng của mesitonitrile oxide với các hợp chất alkene, có hoặc không có sử dụng xúc tác Lewis acid. Tác giả Lee đã thực hiện phản ứng cộng đóng vòng của các hợp chất alkene chứa các nhóm thế khác nhau trong CO₂ siêu tới hạn (bảng 4.16) (51). Sản phẩm của phản ứng, các hợp chất họ isoxazole và isoxazoline, được hình thành với hiệu suất cao. Tác giả cũng đã thực hiện thêm phản ứng trong các dung môi hữu cơ thông thường như tetrahydrofuran (THF), ethyl acetate, methanol, dichloromethane (DCM), toluene, acetonitrile, *n*-hexane để so sánh với hiệu suất và độ chọn lọc phản ứng thu được trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn cho hiệu suất và độ chọn lọc cao hơn, chứng tỏ được ưu điểm của phương pháp CO₂ siêu tới hạn.

Một loại phản ứng khác được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn là các phản ứng họ Wacker, trong đó alkene đầu mạch được oxy hóa với xúc tác palladium (II). Sản phẩm của phản ứng này, các hợp chất acetal như 3,3-dialkoxopropanoate, β-ketoacetal, β-cyanoacetal... là những hợp chất trung gian quan trọng trong tổng hợp hữu cơ để tổng hợp ra những hợp chất có hoạt tính sinh học quan trọng như coumarin, porphyrin, loganin... cũng như một số loại dược phẩm quan trọng. Để điều chế ra những hợp chất acetal này, có nhiều phương pháp khác nhau, trong đó phản ứng Wacker là một trong những phương pháp hữu hiệu nhất. Tác giả Jiang đã nghiên cứu cố định xúc tác họ benzoquinone lên chất mang polystyrene theo quy trình ba giai đoạn, và sử dụng xúc tác này cùng với xúc tác PdCl₂ cho các phản ứng acetal hóa các hợp chất như acrylate ester, acrylonitrile, methyl

vinyl ketone thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (H.4.39) (52). Các phản ứng xảy ra với hiệu suất tương tự các trường hợp sử dụng dung môi hữu cơ thông thường như trước đây, với hiệu suất có thể đạt trên 99% và độ chọn lọc của sản phẩm 2 có thể đạt trên 95%. Bên cạnh các ưu điểm do dung môi xanh mang lại, phương pháp này còn có ưu điểm hệ xúc tác có thể tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng dễ dàng cũng như có thể thu hồi và tái sử dụng được.

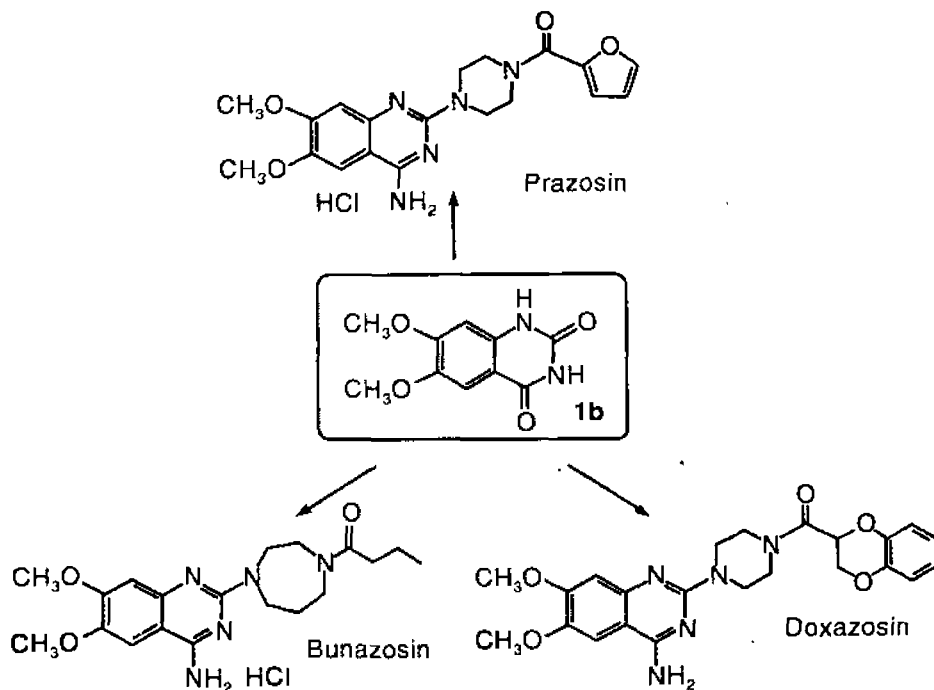


Hình 4.39 Xúc tác họ benzoquinone cố định trên chất mang polymer (a) sử dụng cùng với xúc tác PdCl₂ cho các phản ứng acetal hóa acrylate ester, acrylonitrile, methyl vinyl ketone (b)

4.4 CO₂ VỪA ĐÓNG VAI TRÒ DUNG MÔI VỪA ĐÓNG VAI TRÒ TÁC CHẤT

CO₂ siêu tới hạn và CO₂ lỏng không phải luôn luôn là một môi trường trơ, mà CO₂ có khả năng phản ứng với một số tác chất trong một số điều kiện nhất định. CO₂ có khả năng phản ứng vào các liên kết M-H, M-R, M-OR, M-NR₂ trong các phức kim loại chuyển tiếp, có khả năng tham gia phản ứng với amine bậc một hay amine bậc hai để hình thành các hợp chất carbamate. Bên cạnh đó, với sự có mặt của xúc tác thích hợp, CO₂ còn có khả năng tham gia phản ứng với các hợp chất dị vòng, hợp chất thơm, các hợp chất không no mạch hở như alkene, alkyne, alkadiene... Ngoài ra, phản ứng hydrogen hóa CO₂ thành các hợp chất như methanol hay formic acid khi có mặt xúc tác thích hợp cũng là phương pháp nhận được nhiều sự quan tâm. Do có khả

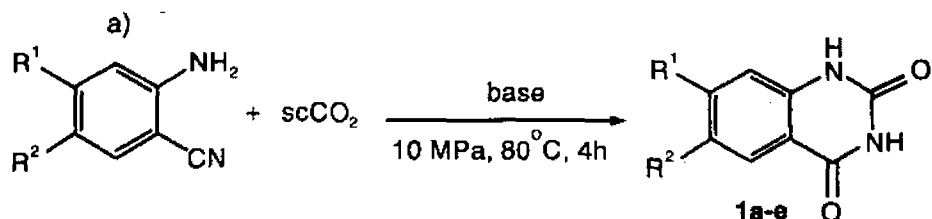
năng tham gia phản ứng với nhiều tác nhân như vậy, CO_2 là một trong những nguồn cung cấp C1 quan trọng trong công nghiệp (53). Trong phần này giới thiệu một số ví dụ về việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn và CO_2 nói chung làm dung môi đồng thời với việc CO_2 đóng vai trò là tác chất cho quá trình.



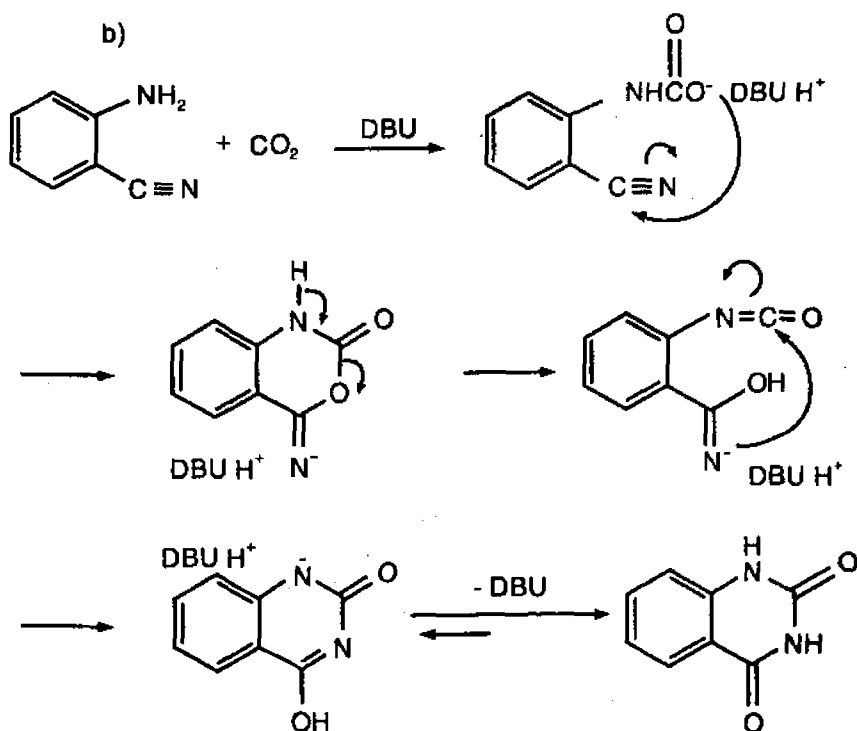
Hình 4.40 6,7-Dimethoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (**1b**) là hợp chất trung gian quan trọng để tổng hợp các dược phẩm như Prazosin (Minipress[®]), Bunazosin (Detantol[®]), và Doxazosin (Cardenalín[®])

Một trong những ví dụ tiêu biểu của việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn vừa là dung môi vừa là tác nhân phản ứng là quá trình tổng hợp các hợp chất họ 1H-quinazoline-2,4-dione trong CO_2 siêu tới hạn. Các hợp chất này có nhiều hoạt tính sinh học quan trọng, và do đó được sử dụng nhiều trong công nghiệp dược phẩm. Ví dụ, hợp chất 6,7-dimethoxy-1H-quinazoline-2,4-dione (**1b**) là hợp chất trung gian quan trọng để tổng hợp các dược phẩm như Prazosin (Minipress[®]), Bunazosin (Detantol[®]), và Doxazosin (Cardenalín[®]) (Hình 4.40). Tác giả Mizuno đã nghiên cứu quá trình tổng hợp các dẫn xuất này trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn với sự có mặt của một lượng xúc tác base. Rất nhiều dẫn xuất của 1H-quinazoline-2,4-dione đã được tổng hợp từ phản ứng của các hợp chất 2-aminobenzonitrile với CO_2 siêu tới hạn ở áp suất 10MPa và nhiệt độ 80°C trong thời gian 4h. Phản ứng xảy ra với sự có mặt của các base khác nhau như 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU), triethylamine, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene (DBN), 1,4-

Diazabicyclo[2.2.2]octane (Dabco), pyridine hoặc K₂CO₃ (H.4.41a). Trong các base được sử dụng, phản ứng cho kết quả tốt nhất với các base như DBU, DBN, and Dabco; trong khi đó pyridine hoặc K₂CO₃ hầu như không hoạt động cho phản ứng. Tác giả cũng đã đề nghị cơ chế cho phản ứng trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn như được giới thiệu ở hình 4.41 b (54).

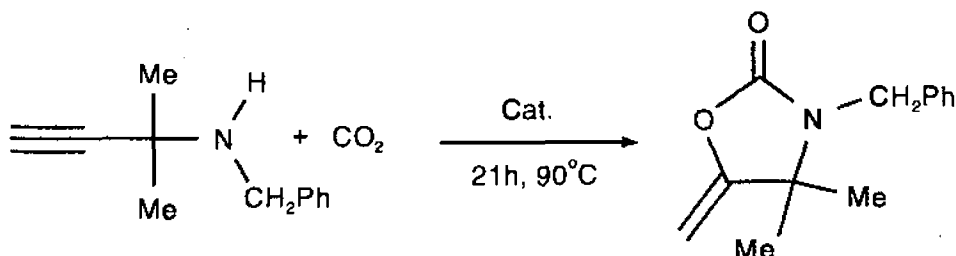


- 1a**, R¹ = H, R² = H, DBU (0,1 equiv.): 91%, Et₃N (0,1 equiv.): 70%;
1b, R¹ = CH₃O, R² = CH₃O, DBU (0,1 equiv.): 97%; **1c**, R¹ = H, R² = Cl, DBU (0,1equiv.): 54%, DBU (0,2 equiv.): 96%, Et₃N (0,2 equiv.): 86%;
1d, R¹ = Cl, R² = H, DBU (0,1 equiv.): 64%, DBU (0,2 equiv.): 67%;
1e, R¹ = H, R² = NO₂, DBU (0,1 equiv.): 0%, DBU (0,5 equiv.): ca. 20%



Hình 4.41 Tổng hợp các dẫn xuất của 1H-quinazoline-2,4-dione từ phản ứng của các hợp chất 2-aminobenzonitrile với CO₂ siêu tới hạn khi có mặt xúc tác base (a) và cơ chế phản ứng được đề nghị (b)

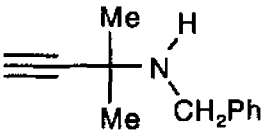
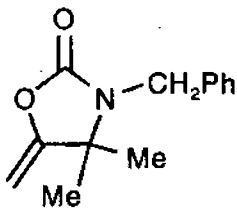
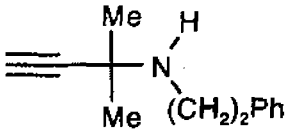
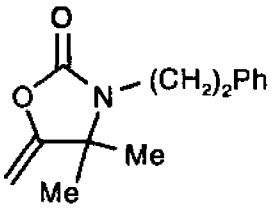
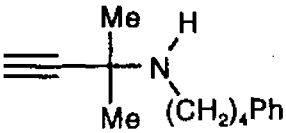
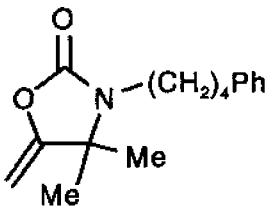
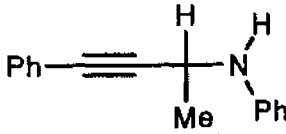
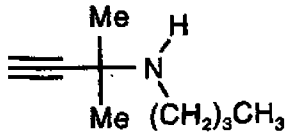
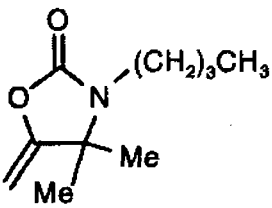
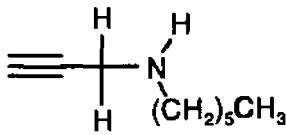
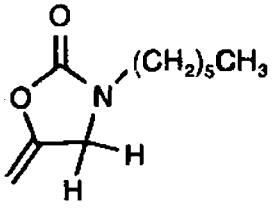
Bảng 4.17 Tổng hợp *N*-benzyl-4,4-dimethyl-5-methylen-2-oxazolidinone trong CO₂ siêu tới hạn với các xúc tác khác nhau

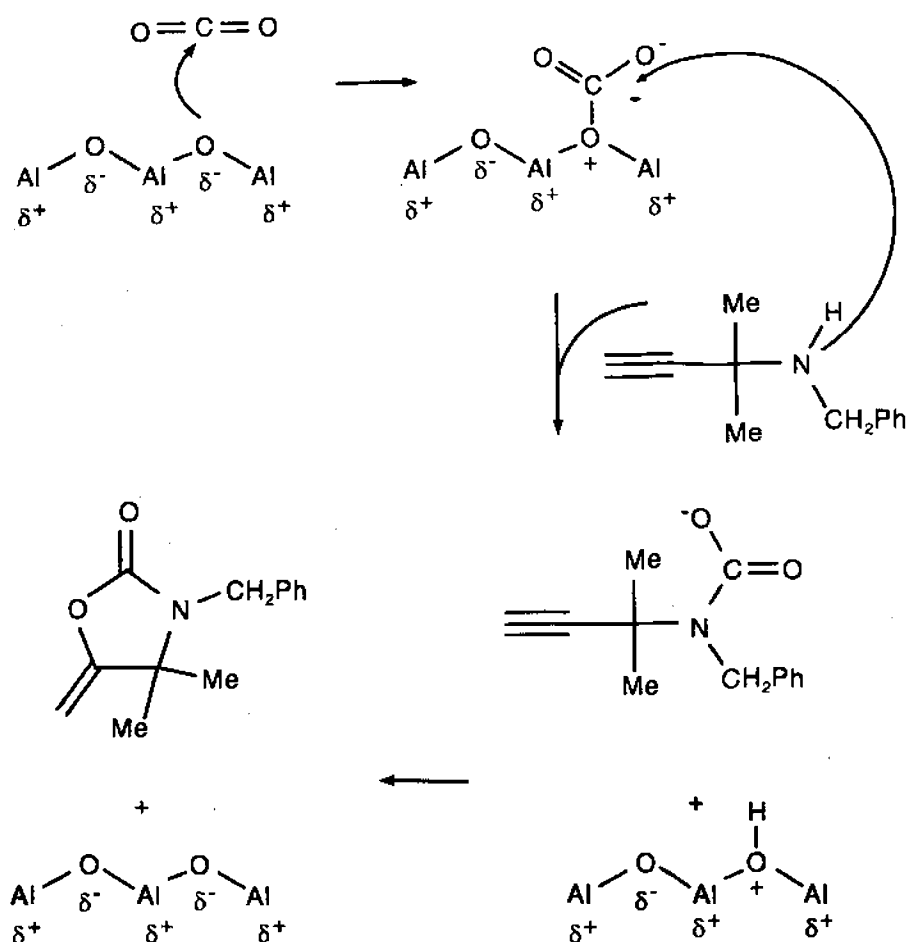


STT	Xúc tác	Hiệu suất (%)	Độ chọn lọc (%)
1	SiO ₂ -(CH ₂) ₃ -NEt ₂	72	96
2	SiO ₂ -TBD	88	99
3	Hydrotalcite MG30	67	97
4	Hydrotalcite MG70	58	98
5	Basic alumina	85	98

Một ví dụ khác trong đó CO₂ siêu tới hạn vừa đóng vai trò làm dung môi vừa đóng vai trò tác chất là quá trình tổng hợp các dẫn xuất của oxazolidinone. Đây là những hợp chất dị vòng có nhiều ứng dụng trong tổng hợp hữu cơ như làm các hợp chất trung gian hoặc các phụ gia bắt đầu xúng cho phản ứng, hay sử dụng làm các chất kháng khuẩn trong công nghiệp dược phẩm. Để tổng hợp các dẫn xuất này, thường có ba phương pháp được sử dụng: (i) thực hiện phản ứng của aminoalcohol với phosgene, urea, hoặc dialkyl carbonates, (ii) phản ứng của carbon dioxide với aziridine, và (iii) phản ứng của propargylamine (hoặc propargylic alcohol và amine) với carbon dioxide. Tác giả Maggi đã nghiên cứu thực hiện phản ứng tổng hợp nhiều hợp chất oxazolidinone khác nhau trong CO₂ siêu tới hạn. Tác giả đã khảo sát ảnh hưởng của các xúc tác khác nhau lên hiệu suất và độ chọn lọc của phản ứng, kết quả được giới thiệu ở bảng 4.17. Trong các xúc tác được khảo sát, xúc tác alumina có độ bền trong CO₂ siêu tới hạn lớn nhất, xúc tác này có thể thu hồi và tái sử dụng thêm sáu lần mà hoạt tính không giảm đáng kể, ví dụ hiệu suất của bảy lần sử dụng xúc tác lần lượt là 96, 95, 96, 94, 95, 97, và 96%. Trong khi đó, hoạt tính của các xúc tác khác giảm nhanh sau mỗi lần sử dụng. Tác giả cũng đã đề nghị cơ chế phản ứng trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn, với sự có mặt của xúc tác alumina có tính base (H.4.42). Bên cạnh đó, tác giả cũng đã tổng hợp được nhiều hợp chất oxazolidinone trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn và xúc tác alumina nói trên, kết quả được trình bày ở bảng 4.18 (55).

Bảng 4.18 Tổng hợp các hợp chất oxazolidinone trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn

STT	Propargylamine	Sản phẩm	Hiệu suất (%) [Độ chọn lọc]
1			96 [99]
2			70 [98]
3			66 [93]
4			0 [—]
5			67 [95]
6			87 [96]

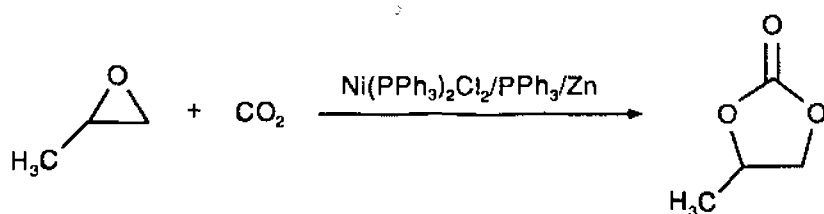


Hình 4.42 Cơ chế phản ứng tổng hợp *N*-benzyl-4,4-dimethyl-5-methylen-2-oxazolidinone trong CO_2 siêu tới hạn

Ngoài các ví dụ nói trên, CO_2 còn là tác chất cho nhiều phản ứng khác nhau. Một trong những phản ứng sử dụng CO_2 là phản ứng cộng hợp đóng vòng (cycloaddition) giữa các hợp chất epoxide với CO_2 , hình thành các hợp chất carbonate vòng. Sản phẩm của quá trình được sử dụng làm dung môi phân cực không chứa proton cho tổng hợp hữu cơ cũng như làm hợp chất trung gian trong công nghệ sản xuất dược phẩm và hóa chất cơ bản. Các phản ứng này thông thường được thực hiện trong các dung môi hữu cơ thông thường với xúc tác thích hợp, kèm theo các nhược điểm do các dung môi này mang lại cũng như việc phân riêng sản phẩm ra khỏi dung môi hữu cơ cũng là một vấn đề khó khăn. Tác giả Xia đã nghiên cứu thực hiện phản ứng giữa một số hợp chất epoxide khác nhau và CO_2 với hiệu suất cao tương tự phương pháp truyền thống mà không cần sử dụng thêm dung môi hữu cơ (bảng 4.19) (56). Phản ứng được thực hiện với sự có mặt của xúc tác phức nickel họ phosphine, cần sử dụng thêm xúc tác chuyển pha là tetra-*n*-butylamonium bromide nhằm tăng

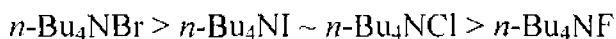
sự tiếp xúc pha cho quá trình. Tác giả He cũng thực hiện phản ứng tương tự trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn với xúc tác nhựa trao đổi ion. Phản ứng hình thành carbonate cho hiệu suất cao, xúc tác ổn định trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn và có khả năng tái sử dụng nhiều lần (57).

Bảng 4.19 Phản ứng giữa các hợp chất epoxide và CO₂ sử dụng xúc tác phức nickel hình thành các hợp chất carbonate vòng

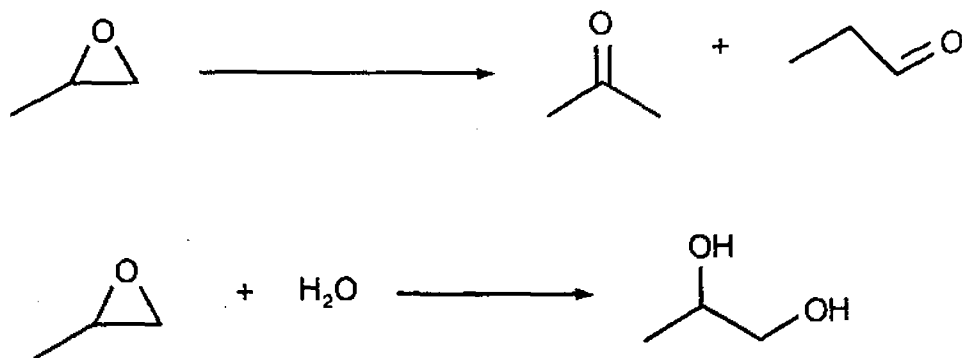


STT	Epoxide	Sản phẩm	Hiệu suất (%)
1			98
2			94
3			96
4			94
5			68

Cũng nghiên cứu tiếp tục về phản ứng hình thành các hợp chất carbonate từ phản ứng giữa các hợp chất epoxide và CO_2 trong điều kiện siêu tới hạn, tác giả He đã sử dụng xúc tác là các muối ammonium bậc bốn cố định trên các chất mang silica. Như đã giới thiệu ở các phần trước đây, việc cố định xúc tác lên chất mang rắn như vậy sẽ tạo điều kiện thuận lợi cho việc tách và tinh chế sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác. Kết quả nghiên cứu cho thấy bản chất anion halide trong muối ammonium bậc bốn cũng sẽ có ảnh hưởng đáng kể lên hoạt tính của xúc tác. Trong phản ứng giữa propylene oxide và CO_2 siêu tới hạn, hoạt tính của xúc tác được sắp xếp theo trật tự sau đây:

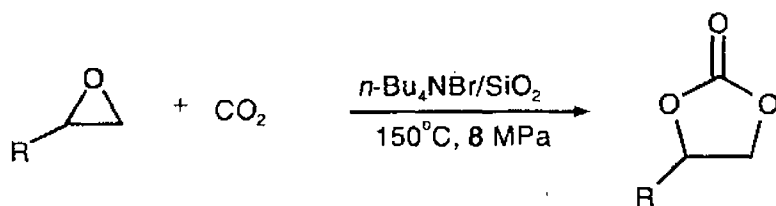


Ví dụ trong cùng điều kiện, phản ứng sử dụng xúc tác $n\text{-Bu}_4\text{NBr}$ cho hiệu suất 97%, trong khi phản ứng sử dụng xúc tác $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ và $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ chỉ cho hiệu suất lần lượt là 81% và 66%. Tác giả cũng đã thực hiện phản ứng của một số epoxide có cấu trúc khác nhau (bảng 4.20) (58). Hầu hết các phản ứng khảo sát đều cho hiệu suất và độ chọn lọc tốt, có thể đạt hiệu suất 97% và độ chọn lọc trên 99%. Một số phản ứng phụ có thể xảy ra trong quá trình phản ứng, ví dụ phản ứng đồng phân hóa, phản ứng thủy phân epoxide (II.4.43). Sau khi phản ứng kết thúc, CO_2 được tách ra theo các phương pháp đã được giới thiệu, xúc tác được thu hồi và tái sử dụng thêm ba lần mà hoạt tính và độ chọn lọc thay đổi không đáng kể trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn.

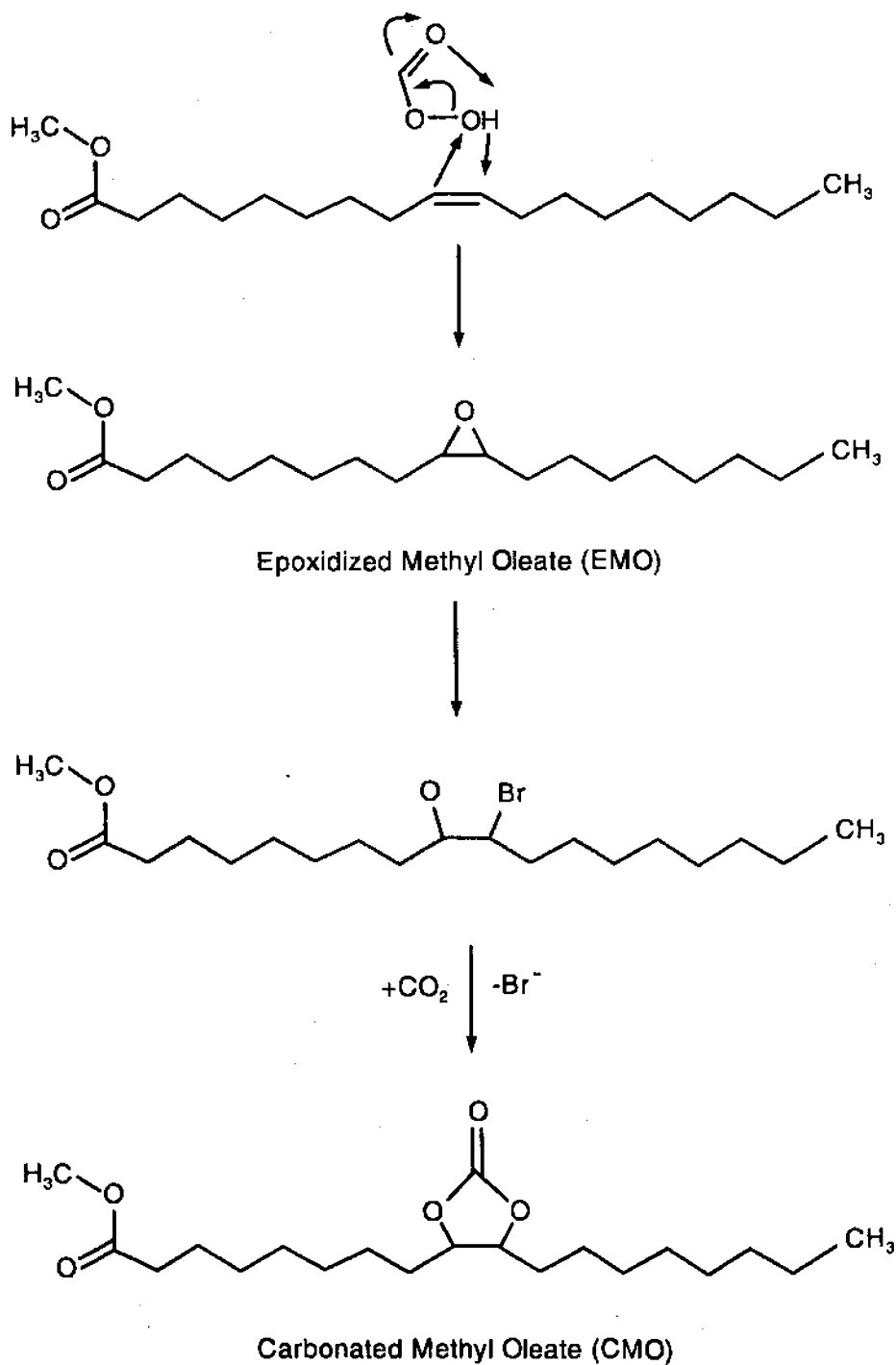


Hình 4.43 Một số phản ứng phụ xảy ra trong quá trình điều chế các hợp chất carbonate

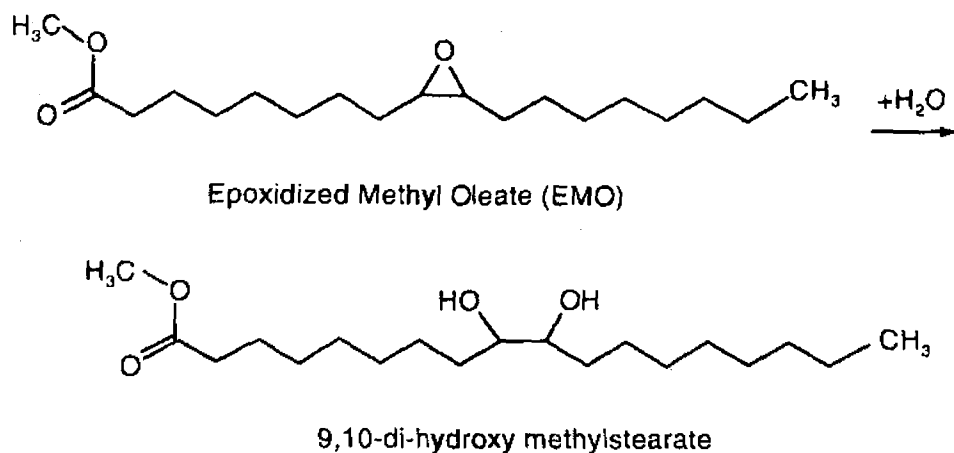
Bảng 4.20 Phản ứng giữa các hợp chất epoxide và CO₂ siêu tới hạn sử dụng xúc tác muối ammonium bậc bốn cố định trên chất mang silica



STT	Epoxide	Sản phẩm	Hiệu suất (%)	Độ chọn lọc (%)
1			96	97
2			89	95
3			97	>99
4			98	>99
5			91	95



Hình 4.44 Tổng hợp các hợp chất carbonate của methyl ester từ acid béo thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn



Hình 4.45 Phản ứng phụ xảy ra trong quá trình tổng hợp các hợp chất carbonate của methyl ester từ acid béo thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn

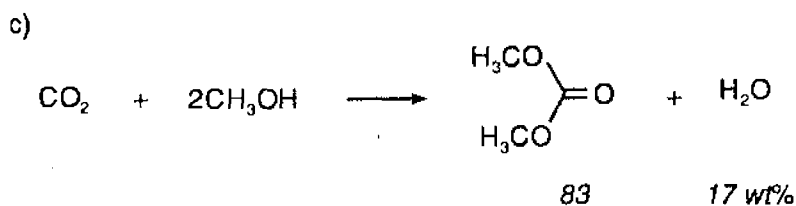
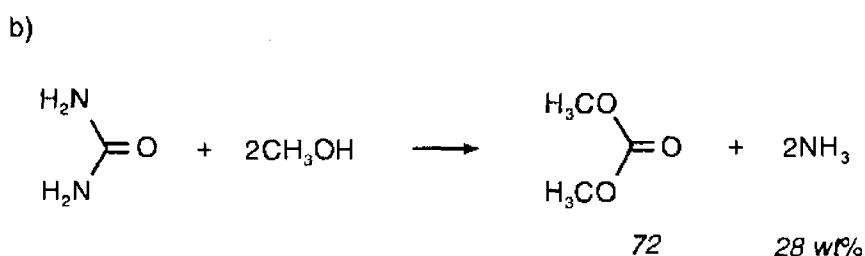
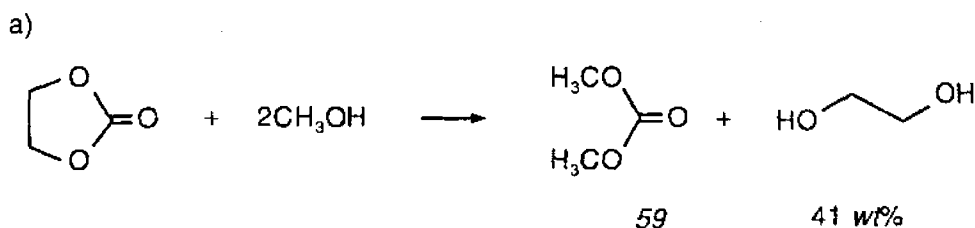
Một phản ứng tương tự được nghiên cứu thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn là phản ứng tổng hợp các hợp chất carbonate từ methyl ester của acid béo mạch dài. Các hợp chất này có nhiều ứng dụng trong công nghiệp hóa chất, công nghiệp vật liệu polymer và công nghiệp các vật liệu sinh học. Tác giả Doll đã thực hiện các phản ứng này từ nguồn nguyên liệu là các ester của acid béo mạch dài có nguồn gốc tự nhiên, đi qua giai đoạn trung gian là hình thành sản phẩm epoxide của acid béo (H.4.44) (59). Nguyên liệu dầu mỡ thích hợp cho quá trình này phải chứa nhiều acid béo không no chứa một hay hai liên kết đôi C=C. Epoxide được tổng hợp từ phản ứng giữa các methyl ester không no này với hydrogen peroxide có mặt formic acid. Sau đó là phản ứng hình thành hợp chất carbonate với CO₂ siêu tới hạn có mặt xúc tác là tetrabutylammonium bromide. Trong đó, thường xảy ra phản ứng phụ thủy phân hợp chất epoxide trung gian thành các sản phẩm diol tương ứng (H.4.45). Các hợp chất carbonate này có khả năng thay thế các hợp chất tương tự có nguồn gốc từ dầu mỡ vốn đang bị cạn kiệt. Do đó, quá trình này hứa hẹn có nhiều ứng dụng trong công nghiệp hóa chất, đặc biệt trong việc sử dụng các nguồn nguyên liệu có khả năng tái tạo được.

Một trong những hóa chất cơ bản có thể được tổng hợp trực tiếp từ CO₂ ở trạng thái siêu tới hạn hoặc ở trạng thái khí hay lỏng là dimethyl carbonate (DMC). DMC có nhiều ứng dụng khác nhau trong công nghệ hóa học và công nghệ vật liệu, được xem là tác chất xanh thay thế cho phosgene trong nhiều quá trình khác nhau. Ví dụ, DMC được sử dụng trong quá trình sản xuất polycarbonate và polyurethane không chứa phosgene. Ngoài ra, DMC được xem là hóa chất xanh trong các ứng dụng khác do độc tính thấp, dễ phân hủy sinh học, và ít ảnh hưởng đến chất lượng không khí. DMC

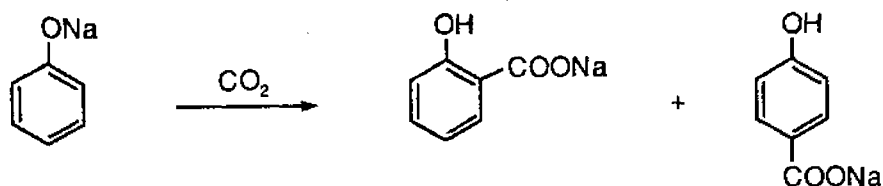
thường được sản xuất theo hai phương pháp khác nhau, trong đó phương pháp sử dụng phosgene khá độc hại và gây ra những vấn đề ô nhiễm môi trường một cách nghiêm trọng. Phương pháp thứ hai là quá trình carbonyl oxy hóa (*oxidative carbonylation*) của methanol, có nhiều ưu điểm hơn nhưng vẫn chưa phải là quá trình tối ưu để sản xuất DMC theo quan điểm của hóa học xanh. Hiện tại, ba quy trình sản xuất DMC đang được quan tâm là: (i) sử dụng phản ứng trao đổi ester giữa hợp chất carbonate vòng và methanol, (ii) sử dụng phản ứng methanol phân urea, và (iii) sử dụng phản ứng trực tiếp giữa CO_2 và methanol (H.4.46). Trong đó, quy trình (iii) có nhiều ưu điểm hơn do độ chọn lọc của DMC cao hơn (83%) và sản phẩm phụ ít hơn (17%) so với hai quy trình còn lại, vì vậy thu hút sự quan tâm của các nhà nghiên cứu. Các xúc tác trước đây cho quá trình thường có hoạt tính thấp, cần được cải thiện. Tác giả Ballivet-Tkatchenko đã nghiên cứu sử dụng một hệ xúc tác mới trên cơ sở phức của thiếc cho quá trình tổng hợp DMC trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn có hoạt tính cao hơn các xúc tác trước đây (60). Xúc tác ban đầu có công thức là $n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OCH}_3)_2$, tuy nhiên trong quá trình phản ứng lại hình thành xúc tác thực sự là $(n\text{-Bu}_2\text{SnO}_6)[(n\text{-Bu}_2\text{Sn}(\text{OCH}_3)_2)(\text{CO}_3)]_2$ và thành phần này đã được nhận danh bằng các phương pháp phân tích hiện đại. Sau khi phản ứng kết thúc, xúc tác còn có thể tái sử dụng thêm sáu lần, trong đó hiệu suất DMC của sáu lần này hầu như giống nhau, tuy nhiên thấp hơn so với trường hợp sử dụng xúc tác mới.

Một loại phản ứng khác được quan tâm thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn, trong đó CO_2 vừa đóng vai trò dung môi vừa đóng vai trò tác chất là phản ứng Kolbe-Schmitt (H.4.47). Sản phẩm của quá trình này là các hợp chất hydroxycarboxylic acid, là sản phẩm trung gian để tổng hợp các hóa chất quan trọng trong công nghiệp dược phẩm và công nghiệp hóa chất cơ bản. Các quá trình phản ứng Kolbe-Schmitt truyền thống do phải thực hiện ở dạng dị thể rắn - khí nên đòi hỏi nhiệt độ phản ứng cao và thời gian phản ứng khá dài. Để tăng hiệu suất cho quá trình, có thể sử dụng các dung môi phân cực để hòa tan các chất rắn giúp cho phản ứng xảy ra đồng thể. Tuy nhiên, việc sử dụng thêm các dung môi hữu cơ cũng gây ra những bất lợi vốn có của chúng. Tác giả Yamaguchi đã nghiên cứu cải tiến quy trình bằng cách thực hiện phản ứng trong CO_2 siêu tới hạn. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ chuyển hóa của phản ứng và tỷ lệ giữa các đồng phân phụ thuộc nhiều vào áp suất của CO_2 . Trong đó, khi tăng áp suất đến giá trị tới hạn, độ chuyển hóa của phản ứng tăng lên đáng kể so với phản ứng trong điều kiện thông thường, do muối phenoxide có khả năng hòa tan một phần vào CO_2 siêu tới hạn, giúp cho phản ứng xảy ra dễ dàng hơn (H.4.48) (61). Tuy nhiên khi áp suất tiếp tục tăng lên, độ chuyển hóa của phản ứng có xu hướng giảm xuống, được tác giả giải thích là do hiện tượng solvate hòa CO_2 siêu tới hạn xung quanh phân tử phenoxide giảm xuống. Bên cạnh đó, kết quả còn cho

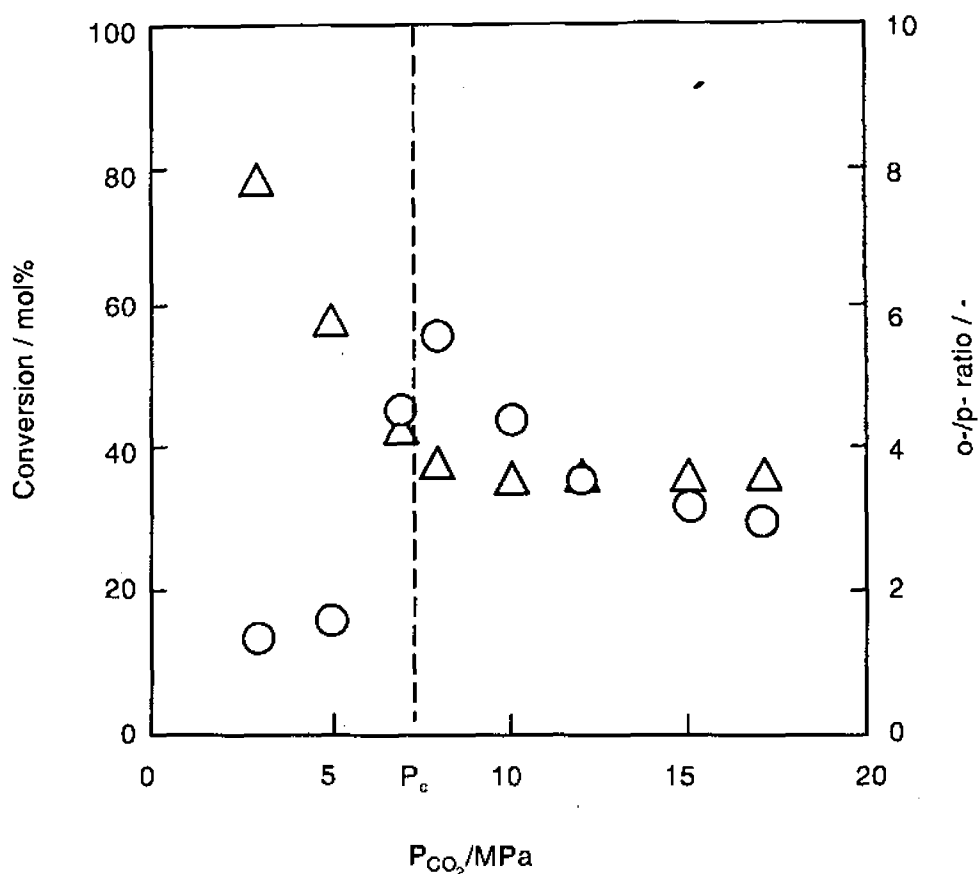
thấy trong khoảng áp suất khoảng 8 - 17MPa, tỷ lệ các sản phẩm hầu như không thay đổi, với *p*-hydroxybenzoic acid chiếm khoảng 20%.



Hình 4.46 Các phương pháp tổng hợp dimethyl carbonate từ methanol



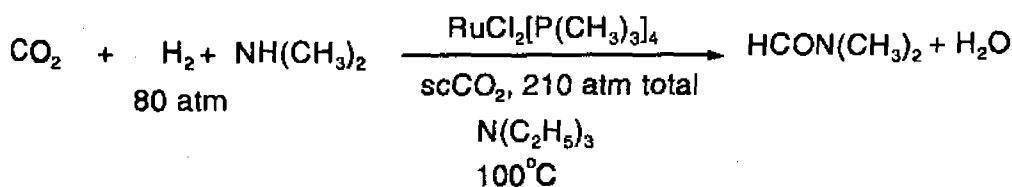
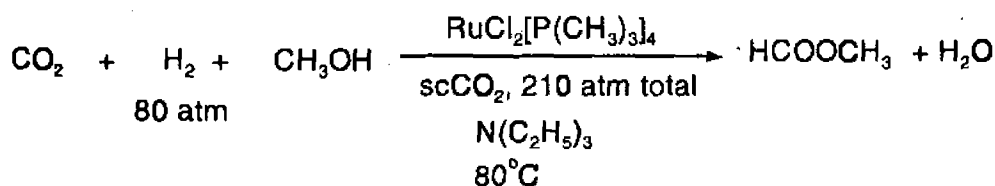
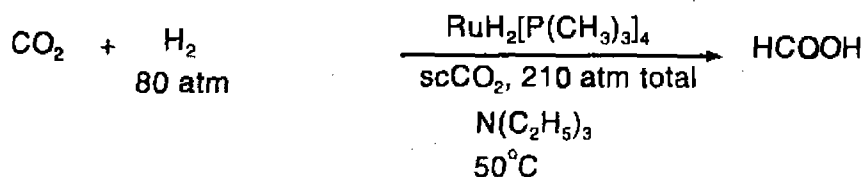
Hình 4.47 Phản ứng Kolbe-Schmitt thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn



Hình 4.48' Ảnh hưởng của áp suất lên độ chuyển hóa và tỷ lệ sản phẩm của phản ứng Kolbe-Schmitt thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn

Một ví dụ khác trong đó CO_2 vừa đóng vai trò tác chất vừa đóng vai trò dung môi trong điều kiện siêu tới hạn là phản ứng hydrogen hóa CO_2 thành các sản phẩm hóa chất trung gian quan trọng (H.4.49). Quá trình hydrogen hóa CO_2 ở nhiệt độ cao kết hợp với xúc tác dị thể thông thường sẽ hình thành các sản phẩm như CO , CH_3OH , CH_4 . Điều kiện phản ứng êm dịu hơn sẽ hình thành các sản phẩm như formic acid hoặc các dẫn xuất liên quan như các hợp chất alkyl formate hay formamide. Thực hiện các phản ứng này trong CO_2 siêu tới hạn sẽ có thuận lợi hơn do độ tan của hydrogen trong CO_2 siêu tới hạn lớn hơn đáng kể so với điều kiện thông thường. Kết quả từ nhóm nghiên cứu của tác giả Noyori cho thấy hòa tan triethylamine, 0,06% xúc tác $RuH_2[P(CH_3)_3]_4$ và 85atm hydrogen trong CO_2 siêu tới hạn ở nhiệt độ $50^\circ C$ và áp suất tổng cộng 210atm sẽ hình thành sản phẩm formic acid. Tác giả cũng so sánh hoạt tính của một số loại xúc tác cho phản ứng, trong đó $RuH_2[P(CH_3)_3]_4$ có hoạt tính cao hơn so với $RuH_2[P(C_6H_5)_3]_4$, và $RuCl_2[P(CH_3)_3]_4$ cần thêm một thời gian để hoạt hóa xúc tác trong quá trình

phản ứng nhưng rất hoạt động sau khoảng thời gian đó. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy hiệu suất quá trình phụ thuộc nhiều vào điều kiện nhiệt độ, áp suất, cũng như nồng độ tác chất. Ở nhiệt độ 80°C và có mặt methanol, sản phẩm chính của quá trình là methyl formate. Với sự có mặt của amine bậc một hoặc amine bậc hai và ở nhiệt độ 100°C, sản phẩm của quá trình là các hợp chất mono- hay dialkylformamide (H.4.49) (62).



Hình 4.49 Các phản ứng hydrogen hóa CO₂ siêu tới hạn

4.5 CÁC PHẢN ỨNG POLYMER HÓA TRONG CO₂ SIÊU TỐI HẠN

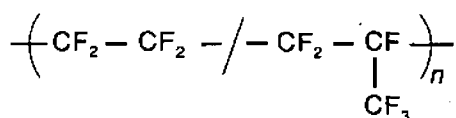
Bên cạnh những phản ứng tổng hợp hữu cơ thông thường, việc thực hiện các phản ứng polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn cũng đã và đang thu hút sự quan tâm, do những ưu điểm của quá trình cả về mặt hóa học xanh và về mặt cải thiện tính chất của vật liệu polymer. Các quá trình polymer hóa như tương hay phân tán, hình thành sản phẩm dạng latex trước đây thực hiện trong nước hay trong các dung môi hữu cơ dễ bay hơi, hầu hết đều có thể thực hiện trong điều kiện CO₂ siêu tới hạn. Như đã giới thiệu ở chương trước, việc sử dụng nước làm dung môi cho các quá trình polymer hóa này có nhiều ưu điểm thuận lợi hơn so với các dung môi hữu cơ thông thường. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, việc làm khô các sản phẩm dạng latex này tiêu tốn nhiều năng lượng để loại nước dưới áp suất chân không. Trong khi đó, vấn đề tách loại dung môi CO₂ siêu tới hạn ra khỏi sản phẩm polymer đơn giản hơn và ít tiêu tốn năng lượng hơn. Bên cạnh đó, quá trình

thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn có thêm ưu điểm là chi phí vận chuyển và tồn trữ sản phẩm giảm xuống do không còn chứa một lượng nước đáng kể. Bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt thích hợp, có thể phân tán các hạt polymer trở lại trong nước khi cần thiết (63). Phần này sẽ giới thiệu sơ lược về một số phản ứng polymer hóa thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn. Chi tiết của các quá trình polymer hóa liên quan xin xem thêm ở các giáo trình chuyên sâu liên quan.

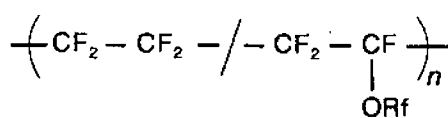
Một trong những phản ứng polymer hóa được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn là phản ứng tổng hợp các polymer chứa fluorine (fluoropolymer). Các hợp chất fluoropolymer này có thể được tổng hợp bằng phương pháp polymer hóa huyền phù hay phân tán trong môi trường chứa nước, môi trường khan nước hoặc trong hỗn hợp Freon-113 và nước. Các quy trình như vậy đòi hỏi phải sử dụng một lượng lớn nước, phải sử dụng các hợp chất chứa fluorine CFC, và phải sử dụng thêm các chất hoạt động bề mặt giàu fluorine. Các hợp chất chứa fluorine này có thể tích tụ lại trong môi trường và gây ra những vấn đề ô nhiễm nghiêm trọng. Các sản phẩm fluoropolymer đã được thương mại hóa được tổng hợp từ các monomer như tetrafluoroethylene (TFE), chlorotrifluoroethylene (CTFE), vinylidene fluoride (VF₂), hexafluoropropylene (HFP), ethylene, and perfluoroalkyl vinyl ethers (PAVE's). Các monomer này dễ cháy và một số dễ hình thành hỗn hợp nổ. Tuy nhiên, do các fluoropolymer có một số tính chất cơ lý cũng như có độ bền cao mà các loại polymer khác không có nên chúng vẫn được sử dụng rộng rãi (64).

Như đã giới thiệu, tetrafluoroethylene (TFE) dễ gây ra hiện tượng cháy nổ nếu thực hiện phản ứng polymer hóa trong các điều kiện thông thường. Các kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy hỗn hợp CO₂/TFE an toàn hơn nhiều do không có mặt oxygen không khí và TFE dễ hình thành hỗn hợp giả đẳng phí ("*pseudo*" *azeotrope*) với CO₂. Do đó, việc vận hành và thao tác trên các monomer này trong điều kiện có mặt CO₂ sẽ an toàn hơn. Rất nhiều sản phẩm polymer hóa trên cơ sở TFE đã được tổng hợp trong CO₂ siêu tới hạn. Ví dụ các sản phẩm polymer họ FEP, PFA, ETFE, TFE/vinyl acetate polymer, Nafion[®], Teflon[®] AF... (H.4.50). Khi tổng hợp các sản phẩm polymer này trong các điều kiện thông thường, quá trình polymer hóa thường hình thành các nhóm chức acid cuối mạch, và làm giảm một số tính chất của polymer. Kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy khi thực hiện quá trình polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn, mức độ hình thành các nhóm acid cuối mạch giảm xuống (65). Điều này được giải thích do khả năng truyền khối tốt của monomer trong CO₂ siêu tới hạn đã làm tăng nồng độ của monomer ở gần các nhóm hoạt động cuối mạch, do đó đã làm tăng tốc độ phát triển mạch hơn so với tốc độ ngắt mạch (H.4.51). Một lý do khác giải thích kết quả này, quá trình polymer hóa thực hiện trong

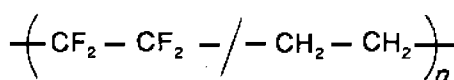
CO_2 siêu tới hạn có thể ở nhiệt độ thấp hơn so với các quá trình thông thường. Do đó, cũng đã làm tăng tốc độ phát triển mạch hơn so với tốc độ ngắt mạch (64).



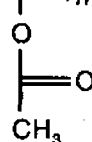
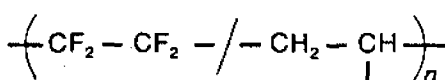
Fluorinated ethylene propylene resin
(FEP)



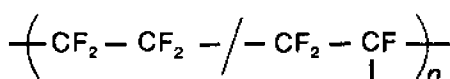
Perfluoroalkoxy resin
(PFA)



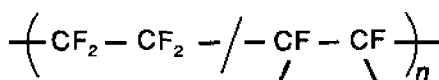
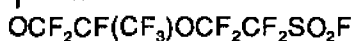
Ethylene tetrafluoroethylene resin
(ETFE)



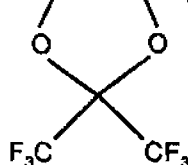
Tetrafluoroethylene-co-vinyl acetate



Nafion®



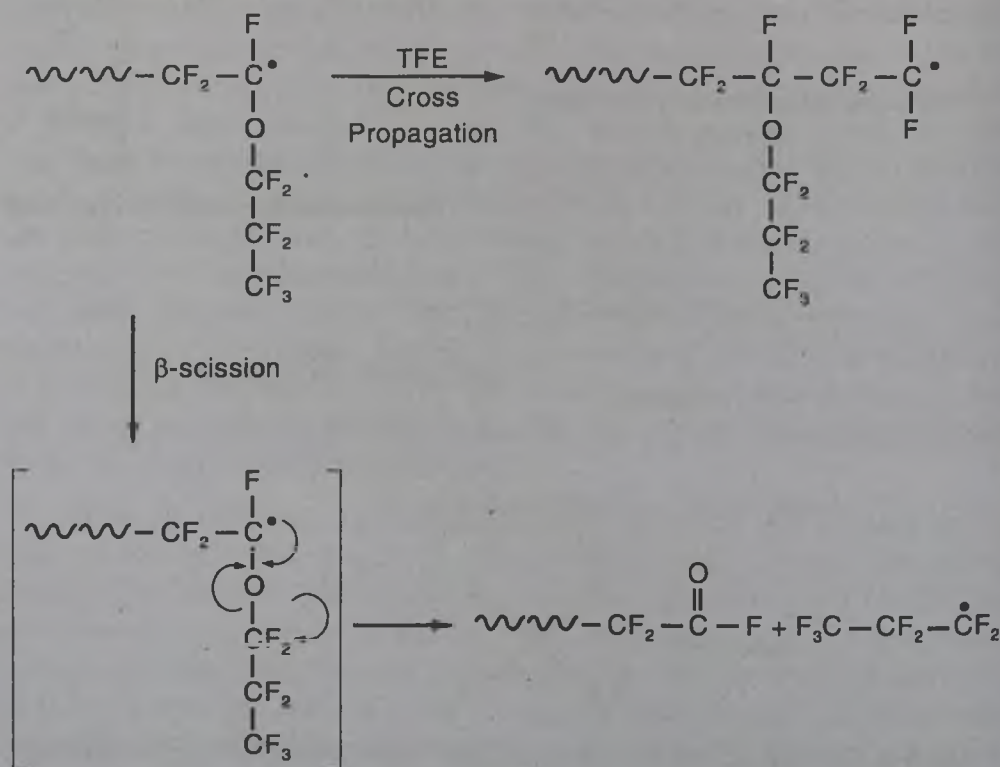
Teflon® AF



Hình 4.50 Các sản phẩm fluoropolymer trên cơ sở TFE được tổng hợp trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn

Một sản phẩm fluoropolymer khá thông dụng là Teflon® AF, một loại copolymer vô định hình từ tetrafluoroethylene (TFE) and 2,2-bis(trifluoromethyl)-4,5-difluoro-1,3-dioxole (PDD) (H.4.50). Nó kết hợp được ưu điểm của polymer vô định hình như trong suốt quang học và độ tan tốt trong các dung môi hữu cơ, với các ưu điểm của polymer giàu fluorine như có độ bền cơ lý và độ bền hóa chất cao. Bên cạnh đó, Teflon® AF có hằng số điện môi thấp nhất (1,90 đối với Teflon® AF 2400) và chỉ số khúc xạ thấp nhất (1,29 for Teflon® AF 2400) trong tất cả các loại polymer hữu cơ. Do đó, Teflon® AF có nhiều ứng dụng trong các dụng cụ quang học

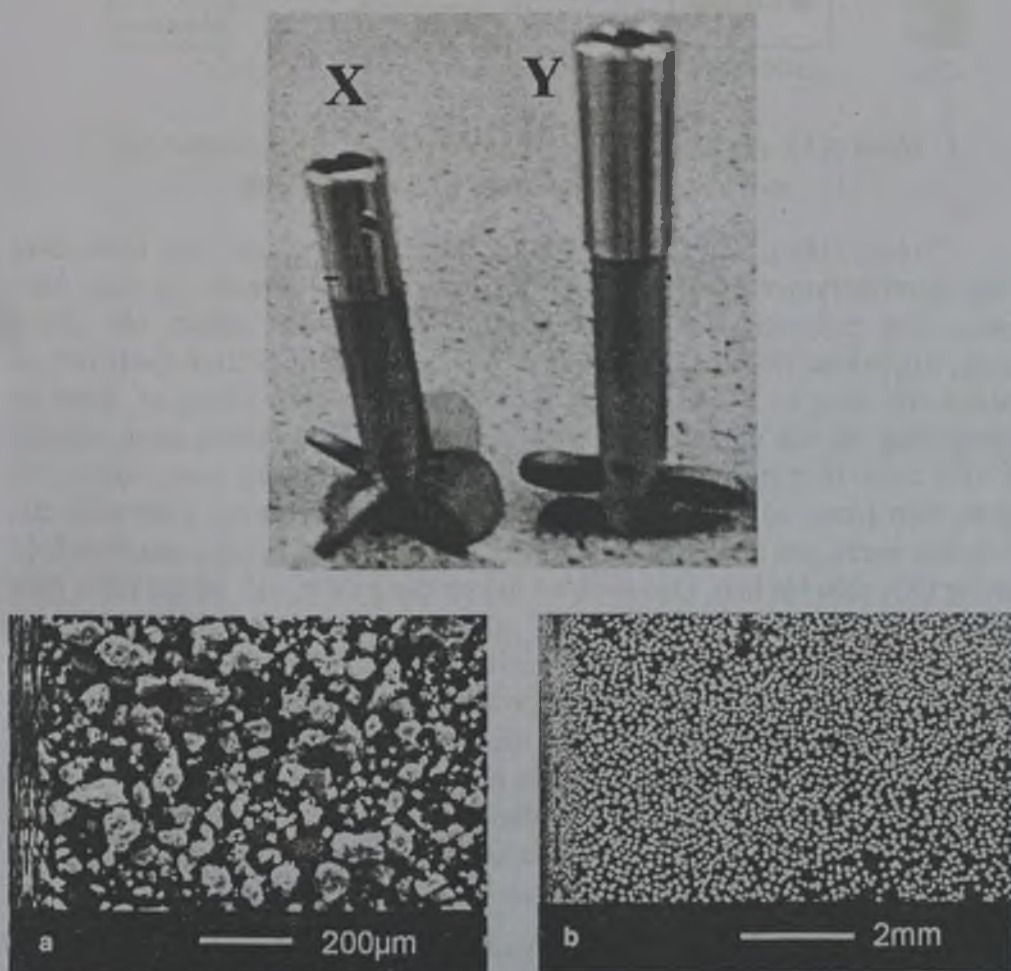
(66). Một dãy các copolymer với thành phần khác nhau từ các monomer nói trên đã được tổng hợp trong CO₂ siêu tới hạn, và quá trình polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn có thể đạt hiệu suất 74% (67). Các sản phẩm copolymer này cũng có tính chất tương tự như Teflon® AF. Quá trình polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn như vậy có nhiều ưu điểm hơn so với các quá trình thông thường. Ví dụ nhiệt độ thực hiện phản ứng thấp hơn, sản phẩm được tách ra khỏi thiết bị dễ dàng, không cần phải sử dụng thêm các chất hoạt động bề mặt giàu fluorine... Bên cạnh đó, việc thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn đã hạn chế đến mức thấp nhất các nguy cơ cháy nổ do các monomer giàu fluorine gây ra (64).



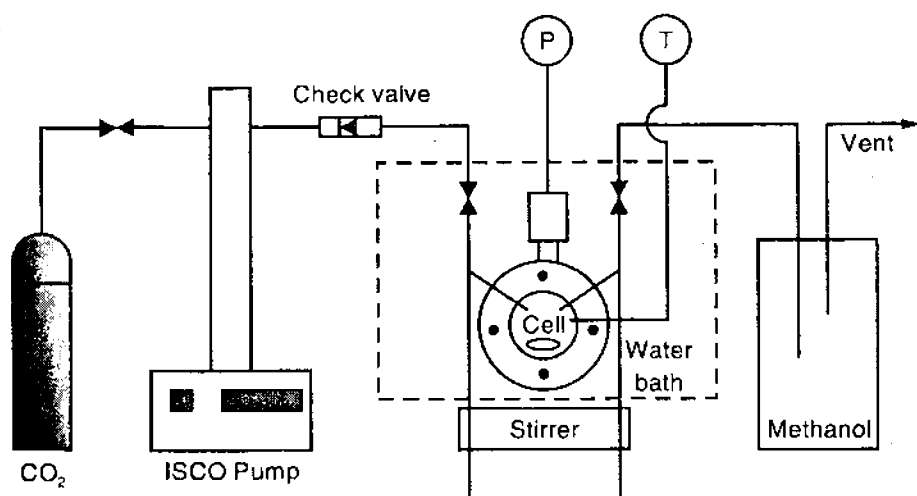
Hình 4.51 Sự cạnh tranh giữa quá trình ngắt mạch và quá trình phát triển mạch

Một loại sản phẩm fluoropolymer khác được quan tâm là polymer họ fluoroalkyl acrylate. Như đã giới thiệu ở trên, quá trình polymer hóa thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn có nhiều ưu điểm hơn so với các quá trình thông thường. Tuy nhiên, một vấn đề khó khăn của quá trình polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn là độ tan của các chuỗi polymer có trọng lượng phân tử lớn trong CO₂ khá thấp. Do đó, các quá trình polymer liên quan xảy ra dị thể. Tuy nhiên, một số kết quả nghiên cứu cho thấy một số perfluoropolyether và oligomeric poly(chlorotrifluoroethylene) có khả năng

tan tốt trong CO_2 siêu tới hạn. Bên cạnh đó, kết quả nghiên cứu trước đây cũng cho thấy fluoropolyacrylate có trọng lượng phân tử lớn hơn 250.000 vẫn tan tốt trong CO_2 siêu tới hạn. Và do đó, phản ứng tận dụng được những ưu điểm của quá trình đồng thể. Các loại monomer họ acrylate như 1,1-dihydroperfluorooctyl acrylate (FOA) đã tham gia phản ứng polymer hóa dễ dàng trong CO_2 siêu tới hạn với nhiệt độ thấp hơn so với quá trình thực hiện trong pha lỏng thông thường. Ngoài ra, các tính chất về dung dịch của poly(FOA) cũng đã được nghiên cứu bằng các phương pháp phân tích hiện đại, đã chứng tỏ rằng CO_2 siêu tới hạn là dung môi tốt cho phản ứng tổng hợp poly(FOA) (68).



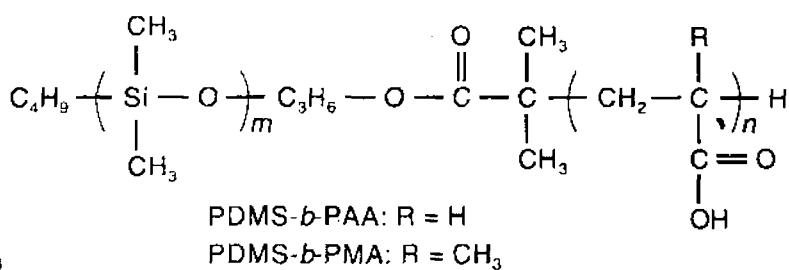
Hình 4.52 Ảnh hưởng của cấu tạo cánh khuấy lên dạng thù hình của PVDF: Sử dụng cánh khuấy X hình thành hạt polymer có kích thước không đồng đều khoảng 10 - 100 μm (a), và sử dụng cánh khuấy Y cho hạt polymer có kích thước đồng đều hơn khoảng 100 - 200 μm (b)



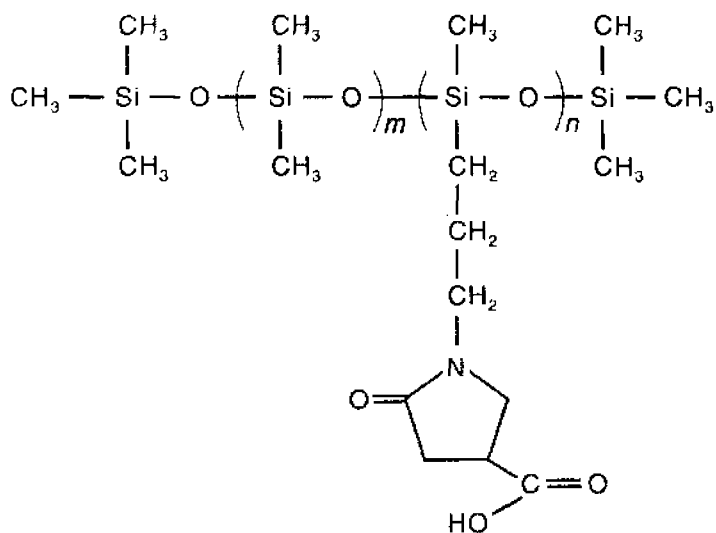
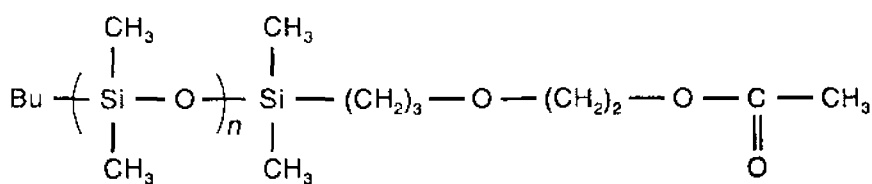
Hình 4.53 Hệ thống thiết bị thực hiện phản ứng polymer hóa mở vòng *L*-lactide trong CO_2 siêu tới hạn

Trong những năm gần đây, cũng nghiên cứu về các quá trình tổng hợp fluoropolymer trong CO_2 siêu tới hạn, tác giả Howdle đã thực hiện phản ứng polymer hóa vinylidene fluoride để hình thành sản phẩm poly(vinylidene fluoride) (PVDF) (69). Đây là một loại fluoropolymer có nhiều tính năng cơ lý đặc biệt mà các loại polymer khác không có, được sử dụng rộng rãi với nhiều mục đích khác nhau. Hiện tại trong công nghiệp, PVDF được tổng hợp từ quy trình polymer hóa nhũ tương hoặc huyền phù thực hiện trong hệ dung môi chứa nước. Theo định hướng phát triển của hóa học xanh, quá trình tổng hợp PVDF cũng đã được nghiên cứu thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn. Quá trình có thể sử dụng thêm một số tác nhân điều khiển kích thước hạt nhựa PVDF như PDMS-ma, I'-g-PMVE-MA và poly(1H,1H,2H,2H-perfluorooctyl methacrylate) (PFOMA). Trong nghiên cứu này, các hạt PVDF với kích thước khoảng vài trăm micrometer đã được tổng hợp trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn. Trong đó, kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ khuấy trộn và thậm chí ngay cả cấu tạo của cánh khuấy cũng có ảnh hưởng đáng kể lên dạng thù hình của sản phẩm polymer (H.4.52). Việc sử dụng thêm các chất khống chế kích thước hạt sẽ giúp hình thành các hạt PVDF có kích thước vào khoảng 100 - 500 μm .

Một loại phản ứng polymer khác cũng được quan tâm nghiên cứu trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn là phản ứng polymer mở vòng (*ring opening polymerization* - ROP) *L*-lactide. ROP là một trong những phương pháp hữu hiệu nhất được sử dụng để tổng hợp các hợp chất polyester béo mạch thẳng như poly(*L*-lactide) (PLLA), poly(glycolide) (PGA), poly(caprolactone) (PCL). Các vật liệu polymer này có khả năng tự phân hủy sinh học, và được sử dụng rộng rãi trong ngành kỹ thuật y sinh.

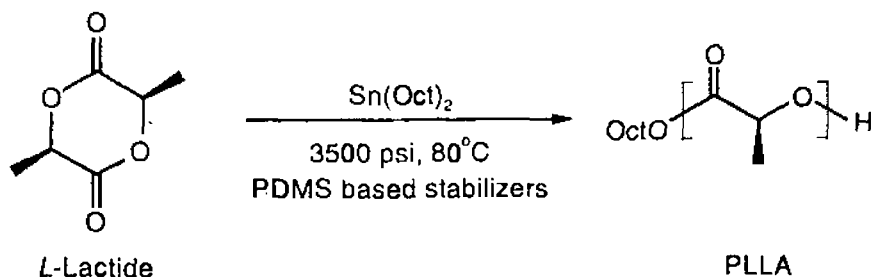


a)

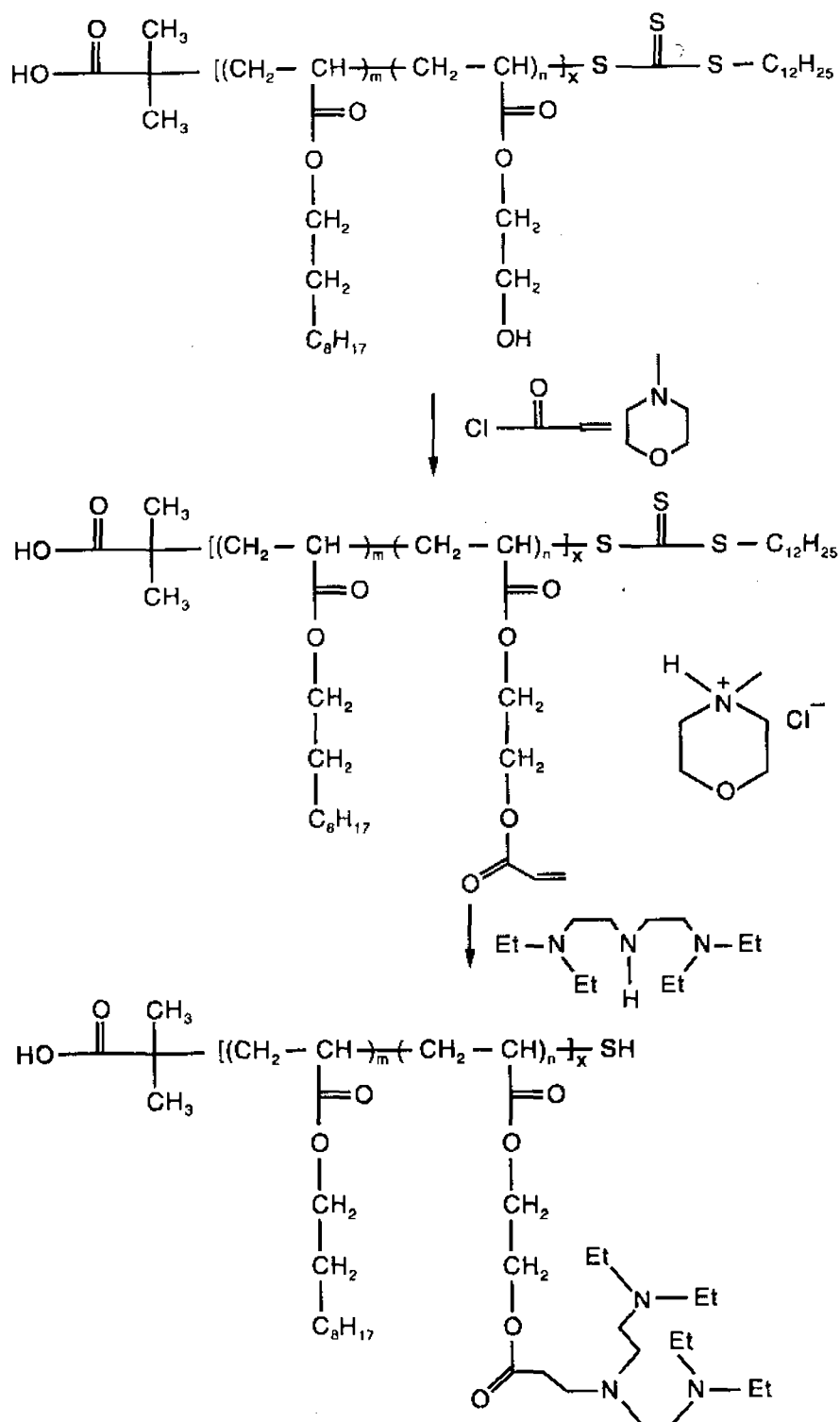
PDMS-*g*-PCA (Monasil PCA)

b)

PDMS-OAc



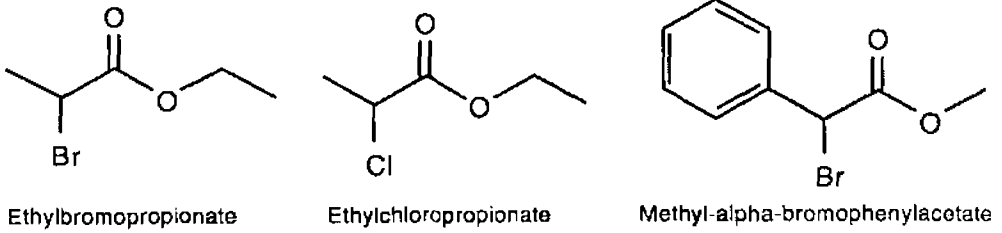
Hình 4.54 Các chất ổn định họ PDMS (a) sử dụng cho phản ứng polymer mở vòng L-lactide thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (b)



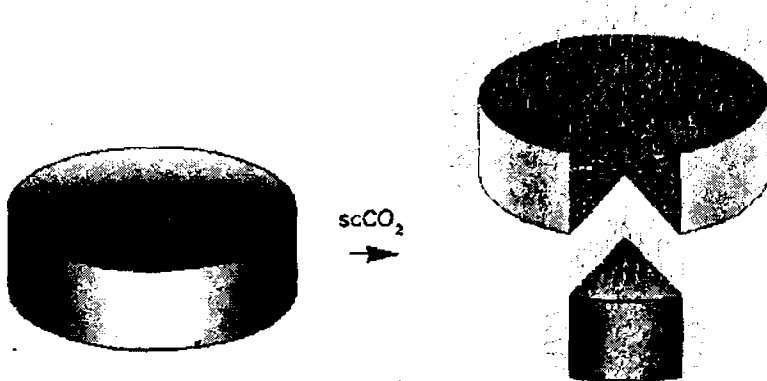
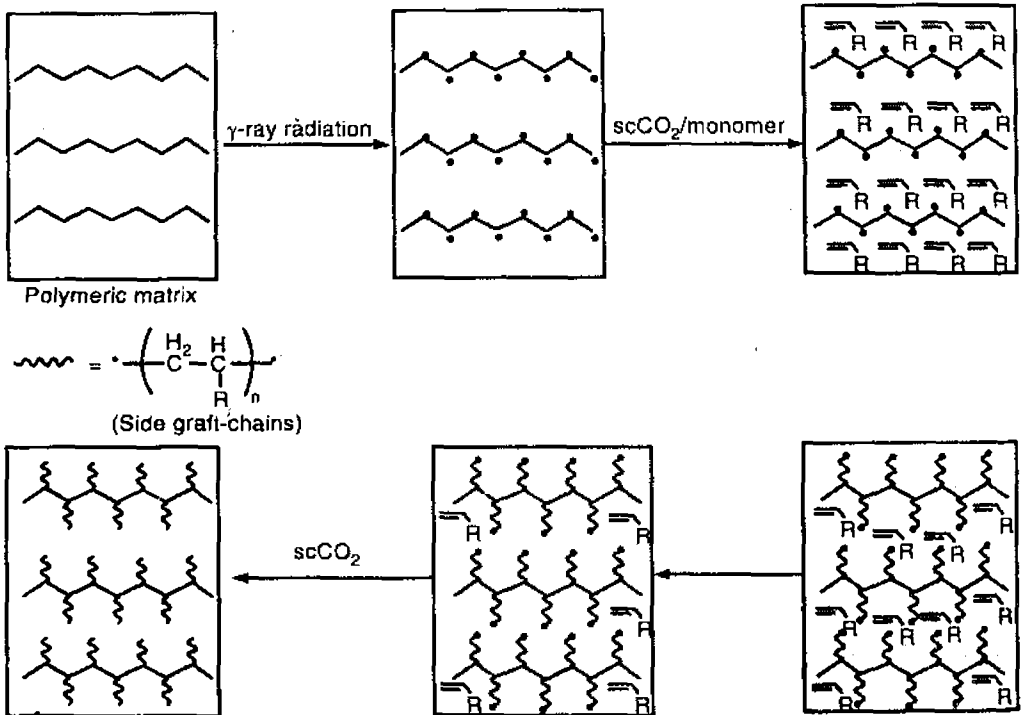
Hình 4.55 Tổng hợp ligand đại phân tử họ amine sử dụng cho phản ứng polymer hóa ATRP thực hiện trong CO_2 siêu tới hạn

Trước đây, các phản ứng ROP này khi thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn thường phải sử dụng thêm chất ổn định họ copolymer, có thể là polycaprolactone-*b*-perfluoropolyether-*b*-polycaprolactone (PCL-*b*-PFPE-*b*-PCL) (70). Phản ứng polymer trong điều kiện này thường cho sản phẩm polymer có các đặc tính lý hóa tốt. Tuy nhiên, do giá thành của chất ổn định chứa fluorine khá cao cũng như độc tính của fluorine đã hạn chế ứng dụng của quá trình trong công nghiệp, đặc biệt là khi sản phẩm polymer được sử dụng trong y học. Để thay thế các chất ổn định chứa fluorine này, tác giả Lim đã sử dụng các chất ổn định họ PDMS là các copolymer như poly(dimethylsiloxane)-*b*-poly(acrylic acid) (PDMS-*b*-PAA) và poly(dimethylsiloxane)-*b*-poly(methacrylic acid) (PDMS-*b*-PMA) cho phản ứng ROP của *L*-lactide thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (H.4.54). Hệ thống thiết bị sử dụng cho quá trình polymer hóa trong CO₂ siêu tới hạn được giới thiệu ở hình 4.53. Trọng lượng phân tử cũng như hiệu suất của sản phẩm PLLA thu được trong nghiên cứu này hầu như tương tự với các quá trình có sử dụng thêm chất ổn định giàu fluorine trước đây. Sự kết hợp giữa dung môi xanh CO₂ siêu tới hạn, tính không độc hại và tương thích sinh học của các chất ổn định họ PDMS làm cho quá trình này có nhiều ưu điểm, đặc biệt là khi sản phẩm PLLA được sử dụng cho mục đích y học (71).

Như đã giới thiệu ở các chương trước, một loại phản ứng polymer hóa sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp có thể không chế được là phản ứng ATRP (*atom transfer radical polymerization*). Cho đến ngày nay, đây là một trong những phương pháp hữu hiệu nhất để thực hiện phản ứng polymer hóa không chế trọng lượng phân tử và độ phân bố trọng lượng phân tử các monomer như styrene, acrylate và methacrylate. Do sự phát triển của hóa học xanh, việc thực hiện các phản ứng ATRP trong CO₂ siêu tới hạn đã được quan tâm thực hiện. Tác giả Jérôme đã nghiên cứu tổng hợp ligand đại phân tử họ amine (H.4.55) sử dụng cho phản ứng polymer hóa ATRP của methyl methacrylate (MMA) thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn (72). Trước hết, tác giả sử dụng hệ ligand này kết hợp với muối đồng CuCl hoặc CuBr cho phản ứng ATRP của MMA thực hiện trong dung môi giàu fluorine là benzotrifluoride hoặc trifluorotoluene. Phản ứng ATRP có sử dụng các chất khơi mào họ α -haloester là ethylchloropropionate, ethylbromopropionate và methyl- α -bromophenylacetate (H.4.56) để không chế quá trình phát triển mạch. Kết quả nghiên cứu cho thấy phản ứng polymer hóa không thể không chế nếu sử dụng chất khơi mào là ethylchloropropionate. Phản ứng sử dụng ethylbromopropionate cho kết quả tốt hơn và tốt nhất là trường hợp sử dụng methyl- α -bromophenylacetate. Tiếp theo, phản ứng sử dụng điều kiện đã được tối ưu hóa trong dung môi giàu fluorine cho quá trình ATRP trong CO₂ siêu tới hạn ở nhiệt độ 70°C và áp suất 320 bar. Phản ứng trong CO₂ siêu tới hạn cho kết quả tương tự, và có thuận lợi hơn trong việc thu hồi và tái sử dụng xúc tác.

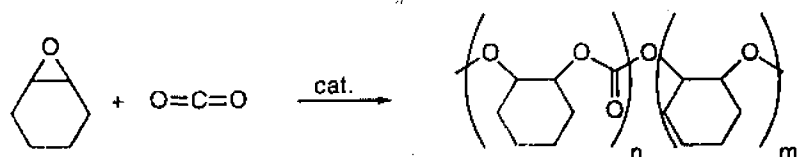


Hình 4.56 Cấu trúc một số chất khơi mào sử dụng cho phản ứng ATRP

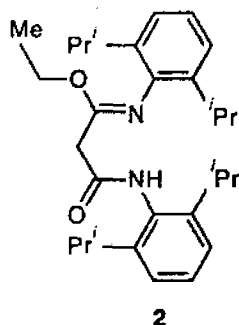
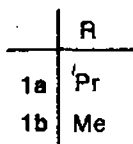
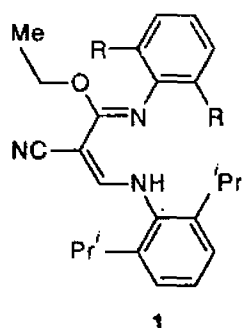


Hình 4.57 Tổng hợp vật liệu chổi polymer (polymer brushes) trong CO₂ siêu tới hạn

Như đã giới thiệu ở chương trước, các vật liệu chổi polymer có nhiều ứng dụng quan trọng trong lĩnh vực công nghệ vật liệu, do kết hợp được đồng thời các tính năng của phần vật liệu rắn, và tính năng của phần vật liệu polymer. Để tổng hợp nên các vật liệu dạng chổi polymer, có hai phương pháp được sử dụng: (i) phương pháp phát triển mạch polymer từ bề mặt rắn (*grafting from*), (ii) phương pháp cố định chuỗi polymer đã có sẵn lên bề mặt rắn nhờ phản ứng giữa các nhóm chức thích hợp (*grafting to*). Trong đó, phương pháp thứ nhất được quan tâm nghiên cứu nhiều hơn do có ưu điểm hơn phương pháp thứ hai (73). Theo định hướng của hóa học xanh, các quá trình này đã được quan tâm nghiên cứu thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn. Tác giả Lu đã nghiên cứu thực hiện quá trình gắn thêm các chuỗi polymer lên mạch polymer đã có sẵn, một dạng của vật liệu chổi polymer, trong CO₂ siêu tới hạn. Nguyên tắc của phương pháp được minh họa ở hình 4.57 (74, 75). Trước hết, chuỗi polymer được chiếu xạ bằng tia γ từ nguồn cobalt-60 để hình thành các gốc tự do tương ứng trên mạch polymer. Các gốc tự do này đóng vai trò là chất khơi mào cho phản ứng gắn thêm các chuỗi polymer vào những mạch polymer này, thực hiện trong CO₂ siêu tới hạn. Sau khi phản ứng kết thúc, sử dụng ngay CO₂ siêu tới hạn để trích ly các monomer còn dư sau phản ứng. Trong quá trình này, CO₂ vừa đóng vai trò dung môi, vừa đóng vai trò chất làm trương (*swelling*) nguyên liệu polymer ban đầu, giúp cho phản ứng xảy ra dễ hơn. Từ đó, có thể tổng hợp được các vật liệu có nhiều ứng dụng theo một quy trình xanh hơn.



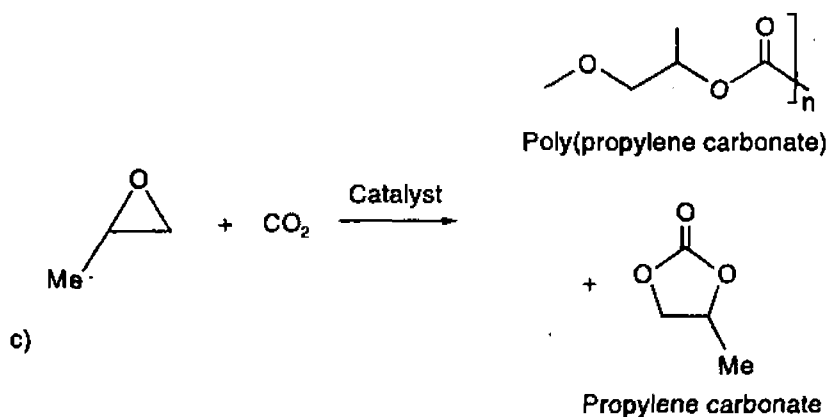
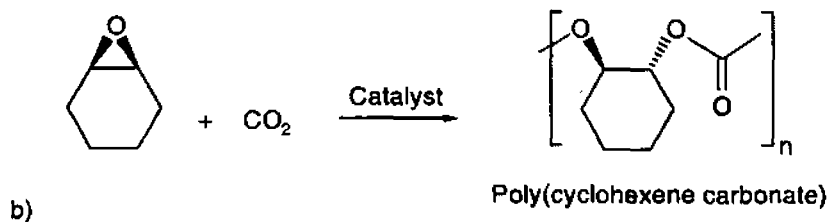
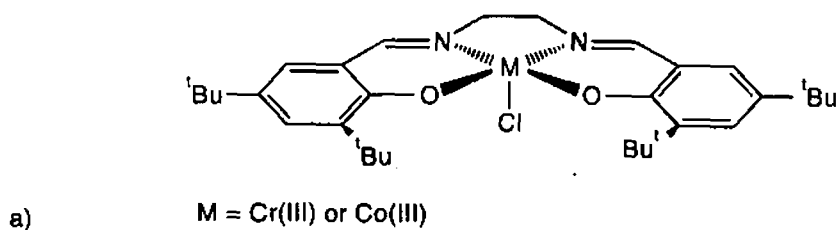
cat. = (lig)Zn(OAC) with lig = 1 or 2



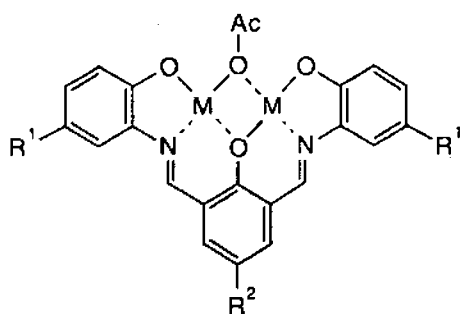
Hình 4.58 Phản ứng copolymer hóa của cyclohexene oxide với CO₂ sử dụng xúc tác phức kẽm với các ligand họ aminoimidoacrylate và amidoimidomalonate

Bên cạnh các quá trình polymer hóa thực hiện trong điều kiện CO_2 siêu tới hạn, việc sử dụng CO_2 ở trạng thái lỏng hoặc trạng thái khí trong các phản ứng polymer cũng đã được quan tâm nghiên cứu. Đặc biệt là các quá trình sử dụng CO_2 làm tác chất cho phản ứng dưới dạng cung cấp C1 thu hút sự chú ý của nhiều nhà khoa học. Mặc dù CO_2 sử dụng trong các quá trình này có thể không ở trạng thái siêu tới hạn, quá trình vẫn có những ưu điểm về mặt hóa học xanh do việc sử dụng CO_2 mang lại. Tác giả Manfred Döring đã nghiên cứu tổng hợp các xúc tác phức kẽm với các ligand họ aminoimidoacrylate và amidoimidomalonate sử dụng cho phản ứng copolymer hóa của cyclohexene oxide với CO_2 hình thành các sản phẩm polymer dạng polyethercarbonate (H.4.58) (76). Các xúc tác phức này được tổng hợp theo quy trình hai hoặc ba giai đoạn như đã được giới thiệu trước đó, và đã được xác định cấu trúc bằng các phương pháp phân tích hiện đại. Xúc tác sử dụng ở đây cho thấy có hoạt tính tương tự như các hệ xúc tác trước đây. Tuy nhiên, độ phân bố trọng lượng phân tử của phản ứng polymer hóa này còn cao hơn các trường hợp khác. Mặc dù vậy, quá trình polymer này có ưu điểm không cần sử dụng thêm dung môi hữu cơ khác, và sản phẩm polyethercarbonate của phản ứng có khả năng tự phân hủy sinh học.

Cũng nghiên cứu về phản ứng copolymer giữa các hợp chất oxide với CO_2 sử dụng các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp, tác giả Darensbourg đã sử dụng các phức của cobalt hoặc chromium với các ligand họ salen làm xúc tác cho phản ứng (H.4.59) (77). Xúc tác được điều chế theo các quy trình tổng hợp ligand họ salen đối xứng hoặc bất đối xứng, sau đó là giai đoạn tạo phức giữa ligand với các muối kim loại thích hợp. Phản ứng copolymer hóa giữa cyclohexene oxide hoặc propylene oxide với CO_2 đã được thực hiện trong điều kiện nhiệt độ 80°C và áp suất 35 bar trong thời gian 20h, sử dụng 0,058% xúc tác phức chromium. Sản phẩm poly(cyclohexylene carbonate) hình thành trong điều kiện này có độ phân tán trọng lượng phân tử thấp, PDI khoảng 1,06. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy với sự có mặt của đồng xúc tác (*cocatalyst*) là PCy_3 , xúc tác phức salen có hoạt tính tăng thêm sáu lần so với trường hợp không sử dụng thêm đồng xúc tác. Tương tự như vậy, tác giả Sun đã thực hiện phản ứng copolymer hóa giữa cyclohexene oxide với CO_2 sử dụng xúc tác phức chromium họ salen, nhưng với đồng xúc tác là chất lỏng ion trên cơ sở muối imidazolium. Kết quả nghiên cứu cho thấy tốc độ phản ứng polymer hóa tăng lên đáng kể khi có mặt đồng xúc tác. Trong đó, muối imidazolium với gốc alkyl mạch dài như *n*-dodecyl cho hiệu quả tốt hơn gốc alkyl mạch ngắn như methyl (78).



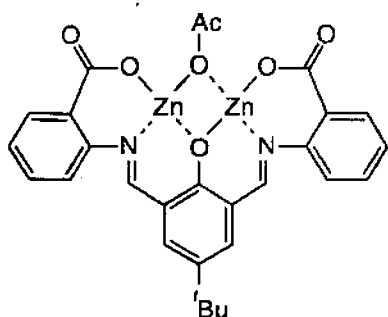
Hình 4.59 Xúc tác phức cobalt hoặc chromium họ salen (a) sử dụng cho phản ứng copolymer hóa giữa cyclohexene oxide hoặc propylene oxide với CO_2 (b,c)



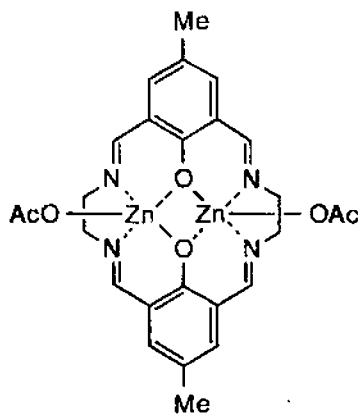
Complex-1: $M = \text{Zn}$, $R^1 = R^2 = \text{H}$

Complex-2: $M = \text{Zn}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{'Bu}$

Complex-4: $M = \text{Cu}$, $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{'Bu}$

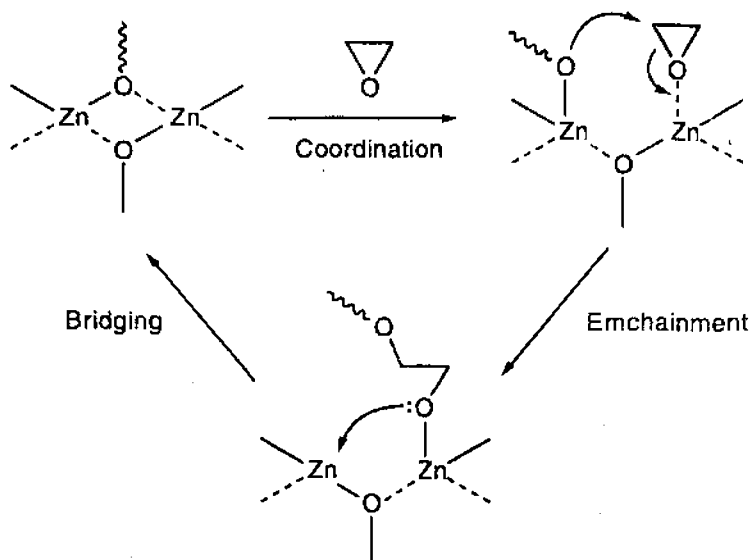


Complex-3



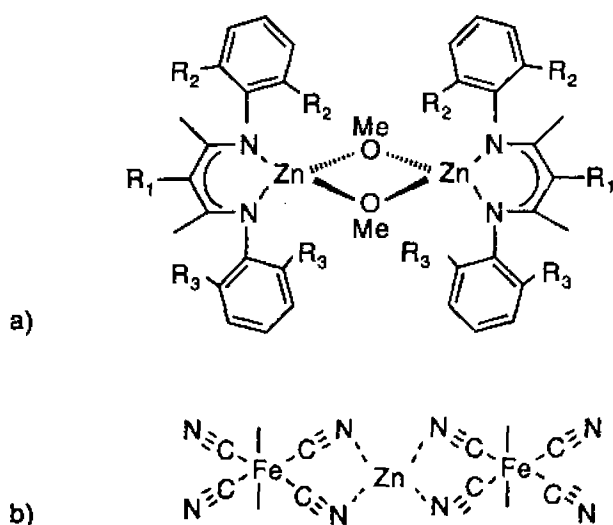
Complex-5

Hình 4.60 Các xúc tác phức kẽm hai tâm với schiff base sử dụng cho phản ứng copolymer hóa giữa các hợp chất epoxide với CO_2



Hình 4.61 Cơ chế phản ứng của phản ứng copolymer hóa giữa các hợp chất epoxide với CO_2 với xúc tác hai tâm

Bên cạnh các xúc tác trên cơ sở phức salen, tác giả Ogawa đã nghiên cứu sử dụng xúc tác phức kẽm hai tâm với schiff base cho phản ứng copolymer hóa giữa các hợp chất epoxide với CO₂ (H.4.60) (79). Nghiên cứu được bắt đầu từ kết quả của các công trình đi trước, trong đó xúc tác Et₂Zn-H₂O đã được sử dụng cho phản ứng này. Rất nhiều nghiên cứu trước đó cũng cho thấy sử dụng các xúc tác kẽm với liên kết Zn-O-Zn có hiệu quả hơn do hai tâm kẽm cùng nhau thúc đẩy phản ứng xảy ra. Trong nghiên cứu của tác giả Ogawa, các xúc tác được tổng hợp để sử dụng cho phản ứng cũng chứa các liên kết Zn-O-Zn nội phân tử (H.4.60). Các xúc tác này được tổng hợp theo quy trình hai giai đoạn, bao gồm giai đoạn tạo các hợp chất Schiff base và tiếp theo là tạo phức với muối Zn(OAc)₂. Quá trình phản ứng này hình thành các sản phẩm polymer mà không kéo theo các sản phẩm phụ là các hợp chất carbonate vòng. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy phản ứng copolymer xảy ra một cách hiệu quả hơn khi có mặt các phụ gia có tính base dạng Lewis, ví dụ 1,4-dioxane là một trong những base tốt nhất cho phản ứng, giúp hình thành sản phẩm copolymer chứa từng đơn vị monomer luân phiên nhau và quá trình có hiệu suất cao. Ngoài ra, cơ chế tác dụng đồng thời hai tâm phản ứng của xúc tác cũng đã được đề nghị (H.4.61).



Hình 4.62 Cấu trúc của xúc tác phức kẽm họ bis(β-diiminates) (a) and Zn₃[Fe(CN)₆]₂ (b) sử dụng cho phản ứng copolymer hóa giữa propylene oxide và CO₂

Cũng nghiên cứu sử dụng các xúc tác phức kẽm sử dụng cho phản ứng copolymer hóa giữa các hợp chất epoxide và CO₂, tác giả Guorong Qi đã tổng hợp xúc tác họ phức cyanide (double metal cyanide complex - DMC) trên cơ sở Zn₃[Co(CN)₆]₂ và sử dụng xúc tác này cho phản ứng copolymer hóa giữa propylene oxide và CO₂ (H.4.62) (80). Xúc tác này có

cấu trúc phối trí xung quanh tâm kẽm gần giống như các xúc tác phức kẽm họ bis(β -diiminates), được tổng hợp từ phản ứng giữa $K_3[Co(CN)_6]$ và $ZnCl_2$. Xúc tác phức kẽm họ bis(β -diiminates) trước đây cũng đã được tác giả Coates sử dụng cho phản ứng polymer hóa với hiệu quả cao (81, 82). Xúc tác được sử dụng hiệu quả cho phản ứng copolymer hóa giữa propylene oxide và CO_2 , với hiệu suất thu sản phẩm copolymer đạt được trên 1000 g copolymer/g $Zn_3[Co(CN)_6]_2$, cao hơn so với phản ứng sử dụng xúc tác tương tự là $Zn_3[Fe(CN)_6]$. Bên cạnh đó, trong điều kiện này, phản ứng hình thành sản phẩm phụ là propylene carbonate và hàm lượng sản phẩm phụ này tăng lên khi nhiệt độ phản ứng tăng lên.

4.6 KẾT LUẬN

Tóm lại, chương này đã giới thiệu một số công trình nghiên cứu tiêu biểu về việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi xanh trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. CO_2 ở trạng thái lỏng hoặc trạng thái siêu tới hạn (*supercritical*) là một trong những môi trường phản ứng được lựa chọn để thay thế cho các dung môi hữu cơ thông thường, bên cạnh các dung môi là chất lỏng ion và các hệ dung môi chứa nước. Việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi cho tổng hợp hữu cơ sẽ hạn chế đến mức thấp nhất những vấn đề liên quan đến độc hại, cháy nổ, ô nhiễm môi trường vốn luôn đi kèm với các quá trình phản ứng có sử dụng dung môi hữu cơ thông thường. Bên cạnh đó, sử dụng môi trường phản ứng mới này không những chỉ với mục đích giải quyết vấn đề độc hại và ô nhiễm môi trường, mà còn liên quan đến việc điều khiển ảnh hưởng của dung môi lên quá trình phản ứng. Việc sử dụng CO_2 siêu tới hạn làm dung môi cho phép thực hiện quá trình tổng hợp hữu cơ xanh hơn (*greener*) ở ba khía cạnh: (i) thay thế dung môi hiện tại bằng dung môi xanh hơn, (ii) cải tiến hiệu suất, cải tiến độ chọn lọc cho phản ứng, kết hợp với hạn chế đến mức thấp nhất năng lượng sử dụng, và (iii) đồng thời sử dụng luôn CO_2 làm tác chất cho phản ứng bên cạnh vai trò làm dung môi cho phản ứng.

Chương này cũng đã giới thiệu một vài kỹ thuật liên quan đến các quá trình phân riêng trong CO_2 siêu tới hạn. Đây cũng là một vấn đề hết sức quan trọng trong tổng hợp hữu cơ nói riêng và công nghiệp sản xuất hóa chất nói chung. Trong nhiều trường hợp, chi phí dành cho quá trình phân riêng sản phẩm cũng như lượng chất thải sinh ra từ quá trình này lại chiếm tỷ lệ khá lớn so với toàn bộ quá trình. Một ưu điểm nổi bật của CO_2 siêu tới hạn là khả năng tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân riêng sản phẩm, thu hồi và tái sử dụng xúc tác - đặc biệt là các xúc tác phức kim loại chuyển tiếp đắt tiền. Có thể thực hiện các quá trình phân riêng dễ dàng bằng cách giảm áp suất hoặc nhiệt độ để đưa CO_2 về dạng khí. Bằng cách điều khiển quá trình giảm áp suất thích hợp, có thể tách lần lượt sản phẩm phản ứng,

tác chất dư chưa tham gia phản ứng, xúc tác. Sở dĩ có thể phân riêng từng phần như vậy do các thông số hóa lý của CO₂ siêu tới hạn có thể điều chỉnh được bằng cách khống chế nhiệt độ và áp suất. Chương này cũng đã giới thiệu qua những khái niệm cơ bản về các kỹ thuật phân riêng liên quan đến CO₂ siêu tới hạn. Các kỹ thuật này bao gồm: (i) giãn nở nhanh (*rapid expansion of a supercritical solution* - RESS), (ii) sử dụng lưu chất siêu tới hạn làm dung môi tạo ra sự kết tủa (*antisolvent*), và (iii) kỹ thuật phun phân tán thích hợp (*atomization / nebulization*). Ngày nay, các kỹ thuật này đã được cải tiến theo nhiều hướng khác nhau tùy theo yêu cầu sử dụng. Kiến thức chuyên sâu về các quá trình này xin xem thêm ở các tài liệu tham khảo chuyên sâu về các quá trình phân riêng sử dụng CO₂ siêu tới hạn.

Tiếp theo, các quá trình tổng hợp hữu cơ thực hiện trong các hệ dung môi trên cơ sở CO₂ siêu tới hạn đã được giới thiệu ở đây, trong đó chú trọng vào các phản ứng có sử dụng xúc tác phức kim loại chuyển tiếp vốn đã và đang được quan tâm nghiên cứu nhiều trên thế giới nhưng chưa được quan tâm đúng mức ở Việt Nam. Bên cạnh các phản ứng của các phân tử có trọng lượng phân tử thấp, các phản ứng polymer hóa thực hiện trong các hệ dung môi trên cơ sở CO₂ siêu tới hạn cũng đã được giới thiệu và chỉ đi vào những ví dụ tiêu biểu. Ngoài ra, chương này còn giới thiệu một số quá trình hóa học, trong đó CO₂ siêu tới hạn vừa đóng vai trò dung môi vừa đóng vai trò là tác chất cho phản ứng. Mặc dù có nhiều phản ứng hữu cơ có thể thực hiện một cách hiệu quả trong dung môi CO₂ siêu tới hạn, ở đây chỉ tập trung chủ yếu vào các phản ứng đã và đang được quan tâm nghiên cứu trên thế giới nhưng chưa được giới thiệu chi tiết ở các giáo trình "*Hóa hữu cơ*" cơ bản. Bên cạnh các phản ứng sử dụng CO₂ siêu tới hạn, một vài ví dụ trong đó CO₂ được sử dụng ở trạng thái lỏng hoặc khí cũng đã được giới thiệu, mặc dù không đi vào chi tiết.

4.7 TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. W. Leitner, 'Supercritical carbon dioxide as green reaction medium for catalysis', *Accounts of Chemical Research*, **35**, 746 (2002).
2. T. Ikariya, *Advances in homogeneous, heterogeneous, and biphasic metal-catalyzed reactions in dense-phase carbon dioxide*, J. M. DeSimone, Ed., W. Tumas (Oxford University Press, Newyork, 2003), pp. 18.
3. R. C. Oakes, A. A. Clifford, C. M. Rayner, 'The use of supercritical fluids in synthetic organic chemistry', *Perkin Transactions I*, 917 (2001).
4. J. A. Darr, M. Poliakoff, 'New directions in inorganic and metal-organic coordination chemistry in supercritical fluids', *Chemical Reviews*, **99**, 495 (1999).
5. P. G. Jessop, W. Leitner, *Chemical synthesis using supercritical fluids* (Wiley-VCH, Weinheim, 1999), pp. 1.
6. P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, 'Homogeneous catalysis in supercritical fluids', *Chemical Reviews*, **99**, 475 (1999).
7. P. G. Jessop, Y. Hsiao, T. Ikariya, R. Noyori, 'Homogeneous catalysis in supercritical fluids: Hydrogenation of supercritical carbon dioxide to formic acid, alkyl formates, and formamides', *Journal of American Chemical Society*, **118**, 344 (1996).
8. S. Kainz, D. Koch, W. Leitner, W. Baumann, 'Perfluoroalkyl-substituted arylphosphanes as ligands for homogenous catalysis in supercritical carbon dioxide', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **36**, 1628 (1997).
9. M. J. Burk, S. Feng, M. F. Gross, W. Tumas, 'Asymmetric catalytic hydrogenation reactions in supercritical carbon dioxide', *Journal of American Chemical Society*, **117**, 8277 (1996).
10. D. C. Wynne, P. G. Jessop, 'Cyclopropanation enantioselectivity is pressure dependent in supercritical fluorooform', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **38**, 1143 (1999).
11. K. Mishima, 'Biodegradable particle formation for drug and gene delivery using supercritical fluid and dense gas', *Advanced Drug Delivery Reviews*, **60**, 411 (2008).

12. P. D. Lee, J. L. King, S. Seebald, M. Poliakoff, 'Thermal exchange reactions of (h⁵-C₅R₅)Mn(CO)₂(wL) compounds (wL = weakly-bound ligand) in supercritical fluid solution and the isolation of (h⁵-C₅R₅)Mn(CO)₂(h²-H₂) using high pressure flow and semi-flow reactors', *Organometallics*, **17**, 524 (1998).
13. R. Amandi, J. R. Hyde, S. K. Ross, T. J. Lotz, M. Poliakoff, 'Continuous reactions in supercritical fluids; a cleaner, more selective synthesis of thymol in supercritical CO₂', *Green Chemistry*, **5**, 288 (2005).
14. J. Zhang, X.-Z. Sun, M. Poliakoff, M. W. George, 'Study of the reaction of Rh(acac)(CO)₂ with alkenes in polyethylene films under high-pressure hydrogen and the Rh-catalysed hydrogenation of alkenes', *Journal of Organometallic Chemistry*, **678**, 128 (2003).
15. Y. H. Kim, C. Sioutas, P. Fine, K. S. Shing, 'Effect of albumin on physical characteristics of drug particles produced by supercritical fluid technology', *Powder Technology*, **182**, 354 (2008).
16. A. Tenorio, M. D. Gordillo, C. M. Pereyra, E. J. M. d. l. Ossa, 'Screening design of experiment applied to supercritical antisolvent precipitation of amoxicillin', *The Journal of Supercritical Fluids*, **44**, 230 (2008).
17. E. Reverchon, A. Spada, 'Erythromycin micro-particles produced by supercritical fluid atomization', *Powder Technology*, **141**, 100 (2004).
18. D. R. Pesiri, D. R. Pesiri, D. K. Morita, W. Tumas, W. Glaze, 'Selective epoxidation in dense phase carbon dioxide', *Chemical Communications*, 1015 (1998).
19. G.-N. M. E., R. Mello, A. Olmos, R. Acerete, G. Asensio, 'Oxidation of alcohols to carbonyl compounds with CrO₃·SiO₂ in supercritical carbon dioxide', *Journal of Organic Chemistry*, **71**, 1039 (2006).
20. M. Chatterjee, A. Chatterjee, P. Raveendran, Y. Ikushima, 'Hydrogenation of citral in supercritical CO₂ using a heterogeneous Ni(II) catalyst', *Green Chemistry*, **5**, 445 (2006).
21. M. Chatterjee, Y. Ikushima, M. S. T. Yokoyama, 'Density-dependent formation of the pure trans-isomer of the unsaturated alcohol by selective hydrogenation of citral in supercritical carbon dioxide', *Advanced Synthesis & Catalysis*, **350**, 624 (2008).
22. T. Sato *et al.*, 'Low temperature hydrogenation of 1- and 2-phenylethanols with noble metal catalysts in supercritical carbon dioxide', *The Journal of Supercritical Fluids*, **37**, 87 (2006).

23. M. Shirai *et al.*, 'Ring hydrogenation of naphthalene and 1-naphthol over supported metal catalysts in supercritical carbon dioxide solvent', *Catalysis Today*, **115**, 248 (2006).
24. M. Berthod, G. Mignani, M. Lemaire, 'New perfluoroalkylated BINAP usable as a ligand in homogeneous and supercritical carbon dioxide asymmetric hydrogenation', *Tetrahedron: Asymmetry*, **15**, 1121 (2004).
25. S. E. Lyubimov *et al.*, 'Carboranylphosphites-new effective ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation of dimethyl itaconate', *Tetrahedron Letters*, **48**, 8217 (2007).
26. S. E. Lyubimov *et al.*, 'The use of monodentate phosphites and phosphoramidites as effective ligands for Rh-catalyzed asymmetric hydrogenation in supercritical carbon dioxide', *The Journal of Supercritical Fluids*, in press (2008).
27. M. A. Carroll, A. B. Holmes, 'Palladium-catalysed carbon-carbon bond formation in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 1395 (1998).
28. D. K. Morita *et al.*, 'Palladium-catalyzed cross-coupling reactions in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 1397 (1998).
29. N. Shezad, R. S. Oakes, A. A. Clifford, C. M. Rayner, 'Use of fluorinated palladium sources for efficient Pd-catalysed coupling reactions in supercritical carbon dioxide', *Tetrahedron Letters*, **40**, 2221 (1999).
30. N. Shezad, A. A. Clifford, C. M. Rayner, 'Suppression of double bond isomerisation in intramolecular Heck reactions using supercritical carbon dioxide', *Tetrahedron Letters*, **42**, 323 (2001).
31. B. M. Bhanage, Y. Ikushima, M. Shirai, M. Arai, *Tetrahedron Letters*, **40**, 6427 (1999).
32. F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, 'Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon-carbon coupling: a critical overview. Part 1: The Heck reaction', *Tetrahedron*, **61**, 11771 (2005).
33. B. M. Bhanage, S.-i. Fujita, M. Arai, 'Heck reactions with various types of palladium complex catalysts: application of multiphase catalysis and supercritical carbon dioxide', *Journal of Organometallic Chemistry*, **687**, 211 (2003).
34. Y. Kayaki, Y. Noguchi, T. Ikariya, 'Enhanced product selectivity in the Mizoroki-Heck reaction using a supercritical carbon dioxide-liquid biphasic system', *Chemical Communications*, 2245 (2000).

35. T. R. Early *et al.*, 'Palladium-catalysed cross-coupling reactions in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 1966 (2001).
36. R. S. Gordon, A. B. Holmes, 'Palladium-mediated cross-coupling reactions with supported reagents in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 640 (2002).
37. S. V. Ley *et al.*, 'Polyurea-encapsulated palladium(II) acetate: a robust and recyclable catalyst for use in conventional and supercritical media', *Chemical Communications*, 1134 (2002).
38. C. K. Y. Lee *et al.*, 'Efficient batch and continuous flow Suzuki cross-coupling reactions under mild conditions, catalysed by polyurea-encapsulated palladium (II) acetate and tetra-*n*-butylammonium salts', *Chemical Communications*, 2175 (2005).
39. T. Osswald, S. Schneider, S. Wang, W. Bannwarth, 'Stille couplings in supercritical CO₂ catalyzed with perfluoro-tagged and un-tagged Pd complexes', *Tetrahedron Letters*, **42**, 2965 (2001).
40. R. H. Grubbs, 'Olefin-metathesis catalysts for the preparation of molecules and materials', *Angewandte Chemie International Edition in English*, **45**, 3760 (2006).
41. F. Michalek, D. Mäde, J. Rühle, W. Bannwarth, 'Ring-closure metathesis in supercritical carbon dioxide as sole solvent with use of covalently immobilized ruthenium catalysts', *European Journal of Organic Chemistry*, 577 (2006).
42. C. Chapuis, A. Kucharska, P. Rzepecki, J. Jurczak, 'Influence of the Solvent Polarity on the Stereoselectivity of the Uncatalyzed [4+2] Cycloaddition of Cyclopentadiene to N,N-Fumaroyldi[(2R)-borane-10,2-sultam]', *Helvetica Chimica Acta*, **81**, 2314 (1998).
43. S.-i. Fukuzawa, K. Metoki, S.-i. Esumi, 'Asymmetric Diels-Alder reactions in supercritical carbon dioxide catalyzed by rare earth complexes', *Tetrahedron*, **59**, 10445 (2003).
44. M. Shi, S.-C. Cui, Q.-J. Li, 'Lithium heptadecafluorooctanesulfonate catalyzed Mannich-type and aza-Diels-Alder reactions in supercritical carbon dioxide', *Tetrahedron*, **60**, 6163 (2004).
45. L.-I. Rodríguez, O. Rossell, M. Seco, A. Orejón, A. M. Masdeu-Bultó, 'Palladocarbosilane dendrimers as catalysts for the asymmetric hydrovinylation of styrene in supercritical carbon dioxide', *Journal of Organometallic Chemistry*, in press (2008).

46. M. Shi, Y. Chen, 'Lewis acids catalyzed ring-opening reactions of methylenecyclopropanes and epoxides in supercritical carbon dioxide or modified supercritical carbon dioxide with perfluorocarbon', *Journal of Fluorine Chemistry*, **122**, 219 (2003).
47. G. Franciò, K. Wittmann, W. Leitner, 'Highly efficient enantioselective catalysis in supercritical carbon dioxide using the perfluoroalkyl-substituted ligand (R,S)-3-H²F⁶-BINAPHOS', *Journal of Organometallic Chemistry*, **621**, 130 (2001).
48. S.-i. Fujita, S. Fujisawa, B. M. Bhanage, M. Arai, 'Rhodium-tris(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)phosphine catalyzed hydroformylation of dienes to dialdehydes in supercritical carbon dioxide with high activity', *Tetrahedron Letters*, **45**, 1307 (2004).
49. J. R. Dunetz *et al.*, 'Pictet-Spengler reactions in multiphasic supercritical carbon dioxide/CO₂-expanded liquid media. In situ generation of carbamates as a strategy for reactions of amines in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 4465 (2005).
50. T. Seki, M. Onaka, 'Sulfated mesoporous alumina: a highly effective solid strong base catalyst for the Tishchenko reaction in supercritical carbon dioxide', *Journal of Physical Chemistry B*, **110**, 1240 (2006).
51. C. K. Y. Lee *et al.*, 'Nitrile oxide cycloadditions in supercritical carbon dioxide', *Chemical Communications*, 2622 (2004).
52. Z.-Y. Wang *et al.*, 'PS-BQ: an efficient polymer-supported cocatalyst for the Wacker reaction in supercritical carbon dioxide', *Green Chemistry*, **7**, 582 (2005).
53. T. Ikariya, R. Noyori, *Carbon dioxide as a reactant and solvent in catalysis*. J. M. DeSimone, W. Tumas, Eds., Green chemistry using liquid and supercritical carbon dioxide (Oxford University Press, New York, 2003), pp.
54. T. Mizuno, T. Iwai, Y. Ishino, 'The simple solvent-free synthesis of 1H-quinazoline-2,4-diones using supercritical carbon dioxide and catalytic amount of base', *Tetrahedron Letters*, **45**, 7073 (2004).
55. R. Maggi *et al.*, 'Synthesis of oxazolidinones in supercritical CO₂ under heterogeneous catalysis', *Tetrahedron Letters*, **48**, 2131 (2007).
56. F. Li, C. Xia, L. Xu, W. Sun, G. Chen, 'A novel and effective Ni complex catalyst system for the coupling reactions of carbon dioxide and epoxides', *Chemical Communications*, 2042 (2003).

57. Y. Du, F. Cai, D.-L. Kong, L.-N. He, 'Organic solvent-free process for the synthesis of propylene carbonate from supercritical carbon dioxide and propylene oxide catalyzed by insoluble ion exchange resins', *Green Chemistry*, **7**, 518 (2005).
58. J.-Q. Wang, D.-L. Kong, J.-Y. Chen, F. Cai, L.-N. He, 'Synthesis of cyclic carbonates from epoxides and carbon dioxide over silica-supported quaternary ammonium salts under supercritical conditions', *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **249**, 143 (2006).
59. K. M. Doll, S. Z. Erhan, 'Synthesis of carbonated fatty methyl esters using supercritical carbon dioxide', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 9608 (2006).
60. D. Ballivet-Tkachenko *et al.*, 'Direct synthesis of dimethyl carbonate with supercritical carbon dioxide: Characterization of a key organotin oxide intermediate', *Catalysis Today*, **105**, 80 (2006).
61. T. Iijima, T. Yamaguchi, 'The improved Kolbe-Schmitt reaction using supercritical carbon dioxide', *Tetrahedron Letters*, **48**, 5309 (2007).
62. P. G. Jessop, T. Ikariya, R. Noyori, 'Homogeneous catalysis in supercritical fluids', *Chemical Reviews*, **99**, 475 (1999).
63. J. L. Young, J. M. DeSimone, *Synthesis and characterization of polymers: From polymeric micelles to step-grown polymerizations*. J. M. DeSimone, W. Tumas, Eds., Green chemistry using liquid and supercritical carbon dioxide (Oxford University Press, New York, 2002), pp.
64. C. D. Wood, A. I. Cooper, J. M. DeSimone, 'Green synthesis of polymers using supercritical carbon dioxide', *Current Opinion in Solid State and Materials Science*, **8**, 325 (2004).
65. T. J. Romack, J. M. DeSimone, T. A. Treat, 'Synthesis of tetrafluoroethylene-based, nonaqueous fluoropolymers in supercritical carbon dioxide', *Macromolecules*, **28**, 8429 (1995).
66. R. P. Resnick, W. H. Buck, *Modern fluoropolymers*. J. Scheirs, Ed. (John Wiley & Sons, Chichester, 1997), pp. 397.
67. U. Michel, P. Resnick, B. Kipp, J. M. DeSimone, 'Copolymerization of tetrafluoroethylene and 2,2-bis(trifluoromethyl)-4,5-difluoro-1,3-dioxole in supercritical carbon dioxide', *Macromolecules*, **36**, 7107 (2003).
68. J. B. McClain *et al.*, 'Solution properties of a CO₂-soluble fluoropolymer via small angle neutron scattering', *Journal of American Chemical Society*, **118**, 917 (1996).

69. H. Tai, J. Liu, S. M. Howdle, 'Polymerisation of vinylidene fluoride in supercritical carbon dioxide: Formation of PVDF macroporous beads', *European Polymer Journal*, **41**, 2544 (2005).
70. D. Bratton, M. Brown, S. M. Howdle, 'Suspension polymerization of L-lactide in supercritical carbon dioxide in the presence of a triblock copolymer stabilizer', *Macromolecules*, **36**, 5908 (2003).
71. H. S. Ganapathy, H. S. Hwang, Y. T. Jeong, W.-K. Lee, K. T. Lim, 'Ring-opening polymerization of L-lactide in supercritical carbon dioxide using PDMS based stabilizers', *European Polymer Journal*, **43**, 119 (2007).
72. B. Grignard, C. Jérôme, C. Calberg, R. Jérôme, C. Detrembleur, 'Atom transfer radical polymerization of MMA with a macromolecular ligand in a fluorinated solvent and in supercritical carbon dioxide', *European Polymer Journal*, **44**, 861 (2008).
73. K. Ohno, T. Morinaga, K. Koh, Y. Tsujii, T. Fukuda, 'Synthesis of monodisperse silica particles coated with well-defined, high-density polymer brushes by surface-initiated atom transfer radical polymerization', *Macromolecules*, **28**, 2317 (2004).
74. Y.-M. Wang, Y.-J. Wang, X.-B. Lu, '"Grafting-from" polymerization for uniformly bulk modification of pre-existing polymer materials via a supercritical-fluid route', *Polymer*, **49**, 474 (2008).
75. Y.-M. Wang *et al.*, 'Bulk graft modification of polyolefin membranes by combining pre-irradiation-induced graft and supercritical CO₂-swelling polymerization', *The Journal of Supercritical Fluids*, **44**, 62 (2008).
76. M. Kröger, C. Folli, O. Walter, M. Döring, 'A new amidoimidomalonate zinc complex with a sedecameric solid state structure catalyzing the copolymerization of CO₂ and cyclohexene oxide', *Journal of Organometallic Chemistry*, **691**, 3397 (2006).
77. D. J. Darensbourg, E. B. Frantz, J. R. Andreatta, 'Further studies related to the copolymerization of cyclohexene oxide and carbon dioxide catalyzed by chromium Schiff base complexes. Crystal structures of two μ -hydroxo-bridged Schiff base dimers of chromium(III)', *Inorganica Chimica Acta*, **360**, 523 (2007).
78. X. Xu *et al.*, 'Effects of imidazolium salts as cocatalysts on the copolymerization of CO₂ with epoxides catalyzed by (salen)Cr^{III}Cl complex', *Polymer*, **48**, 3921 (2007).

79. H. Sugimoto, A. Ogawa, 'Alternating copolymerization of carbon dioxide and epoxide by dinuclear zinc Schiff base complex', *Reactive and Functional Polymers*, **67**, 1277 (2007).
80. S. Chen, Z. Hua, Z. Fang, G. Qi, 'Copolymerization of carbon dioxide and propylene oxide with highly effective zinc hexacyanocobaltate(III)-based coordination catalyst', *Polymer*, **45**, 6519 (2004).
81. D. R. Moore, M. Cheng, E. B. Lobkovsky, G. W. Coates, 'Electronic and steric effects on catalysts for CO₂/epoxide polymerization: Subtle modifications resulting in superior activities', *Angewandte Chemie International Edition*, **44**, 2599 (2002).
82. M. Cheng *et al.*, 'Single-site -diiminate zinc catalysts for the alternating copolymerization of CO₂ and epoxides: Catalyst synthesis and unprecedented polymerization activity ', *Journal of American Chemical Society*, **123**, 8738 (2001).

HÓA HỌC XANH TRONG TỔNG HỢP HỮU CƠ

TẬP 1 – XÚC TÁC XANH VÀ DUNG MÔI XANH

Phan Thanh Sơn Nam

NHÀ XUẤT BẢN
ĐẠI HỌC QUỐC GIA TP HỒ CHÍ MINH
KP 6, P. Linh Trung, Q. Thủ Đức, TPHCM
Số 3 Công trường Quốc tế, Q.3, TPHCM

ĐT: 38239172, 38239170

Fax: 38239172; Email: vnuhp@vnuhcm.edu.vn

★ ★ ★

Chịu trách nhiệm xuất bản

TS HUỖNH BÁ LÂN

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm về tác quyền
TRƯỜNG ĐẠI HỌC BÁCH KHOA – ĐHQG TPHCM

Biên tập

NGUYỄN ĐỨC MAI LÂM

Sửa bản in

THÙY DƯƠNG

Trình bày bìa

VÕ THỊ HỒNG

In tái bản 200 cuốn, khổ 16 x 24 cm

Số đăng ký KHXB: 155-2012/CXB/227-08/ĐHQG-TPHCM

Quyết định xuất bản số: 429/QĐ-ĐHQG-TPHCM/TB

ngày 12/12/2012 của Nhà xuất bản ĐHQG TPHCM

In tại Xưởng in Đại học Bách khoa - ĐHQG TP.HCM

Nộp lưu chiếu tháng 01 năm 2013.